

ЕДИНИЧНЫЕ ЗАМЕНЫ ПРОТИЯ НА ДЕЙТЕРИЙ В МОЛЕКУЛЕ ДНК ИЗМЕНЯЮТ ВЕРОЯТНОСТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ОТКРЫТЫХ СОСТОЯНИЙ

А.А. Свидлов¹, М.И. Дроботенко², С.С. Джимак^{1,2}, А.А. Елкина^{1,2}

¹ Южный научный центр РАН, Ростов-на-Дону, Россия

² Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия

Возникновение открытых состояний в молекуле ДНК является облигатным условием, обеспечивающим ее функциональную активность, в том числе облегчающим специфические межмолекулярные ДНК-белковые взаимодействия в процессе транскрипции, фолдинга и репликации. Учитывая, что значительная часть ДНК в эукариотической клетке находится в конденсированном состоянии и связана с гистонами, исследование ее молекулярной динамики *in vivo* существенно затруднено, поэтому целесообразным представляется изучение открытых состояний в молекуле ДНК с помощью математического моделирования. Последнее удобно для аналитического исследования, так как позволяет изучать ДНК в значительно более длительные временные периоды по сравнению с ее молекулярной динамикой *in vivo*.

Кроме того, особую актуальность исследования молекулярной динамики ДНК можно обосновать также тем, что именно возникающие участки с различными по длине открытыми состояниями в первую очередь могут инициировать, например, переходы типа спираль-клубок с частичным сбросом суперспирализованного напряжения (или иные этапы фолдинга), а также изотопный обмен (в том числе D/H-ротацию) или окислительную модификацию азотистых оснований, что в целом играет ключевую роль при активном функционировании ДНК, а также ее репарации после воздействия неблагоприятных факторов, или же в свою очередь являться пусковым механизмом в процессах онко- и мутагенеза.

Произведенные расчеты показали, что в физиологическом диапазоне атом дейтерия увеличивает вероятность разрыва связи между комплементарными азотистыми основаниями на 0,22–0,60 %, что отражает его способность 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. В то же время, при возникновении условий, ослабляющих силу межспиральных водородных связей в молекуле ДНК, наличие атома дейтерия увеличивает частоту возникновения открытых состояний, повышая, таким образом, риск мутаций за счет большей доступности азотистых оснований к повреждающим воздействиям неблагоприятных внешних факторов. Последнее подтверждает возможность возрастания частоты спонтанных мутаций, опосредованных влиянием атомов дейтерия на молекулярную динамику двухцепочечной ДНК, что может играть существенную роль в процессе эволюции живых организмов. Полученные результаты также показывают неравноценность отдельных термодинамических / кинетических эффектов, связанных с заменой дейтерия на протий в молекуле ДНК, что указывает на способность реакций D/H обмена регулировать скорость жизненно важных процессов биологически активных систем (например, считывание генетической информации). Таким образом, не исключается вероятность наличия у живых организмов особых механизмов различного уровня организации, осуществляющих долговременную адаптацию к выраженным колебаниям D/H соотношения в окружающей среде.

При этом стоит отметить, что на основании полученных решений задачи Коши (системы нелинейных дифференциальных уравнений) можно сделать вывод о том, что 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 внутритакового паттерна считывания генетической информации приводить к общему накоплению ошибок воспроизведения генетической информации, сопровождающихся на определенном этапе переходом количественных изменений (число сбоев репликации) в качественные дефекты (мутации), приводящие к стойким, в том числе наследуемым, нарушениям генома у живых существ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-44-230026), а также государственного задания ЮНЦ РАН (№ АААА-А19-119040390083-6).