

Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України  
Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Бубон Тетяна Леонідівна**

УДК 538.9, 539.1, 539.2, 577

## **ДИСЕРТАЦІЯ**

### **Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК**

01.04.02 Теоретична фізика  
10 Природничі науки (104 Фізика та астрономія)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії  
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

---

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник

Перепелиця Сергій Миколайович,  
доктор фіз.-мат. наук

Київ-2025

## АНОТАЦІЯ

**Бубон Т.Л. Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 01.04.02 "Теоретична фізика" (104 - Фізика та астрономія). – Інститут теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова Національної академії наук України, Київ, 2025.

В умовах живої клітини молекула ДНК приймає форму подвійної спіралі, що складається з двох ланцюгів нуклеотидів, закручених один навколо одного. Гідрофобні нуклеїнові основи нуклеотидів утворюють комплементарні пари, зв'язані водневими зв'язками всередині макромолекули, уникаючи контакту з молекулами води. Аденін (А) зв'язується з тиміном (Т), а гуанін (G) з цитозином (С). Негативно заряджені фосфатні групи остова подвійної спіралі знаходяться ззовні подвійної спіралі та обернені до розчину. Фосфатні групи ДНК нейтралізуються позитивно зарядженими іонами металів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) або молекулярними іонами (поліаміни). Нейтралізуючі іони називають протійонами. Починаючи з перших досліджень структури молекули ДНК було показано, що іон-гідратне середовище стабілізує структуру макромолекули. Динаміка подвійної спіралі ДНК та її іон-гідратного оточення взаємопов'язані, що є також визначальним для механізмів білково-нуклеїнового розпізнавання та взаємодії ДНК з біологічно активними сполуками. Визначальна роль іон-гідратної оболонки ДНК робить її дослідження ключовим для розуміння фізичних механізмів функціонування самої макромолекули.

На сьогодні вивчення властивостей іон-гідратної оболонки ДНК є актуальною проблемою, про що свідчить низка робіт, в яких досліджуються структурні та динамічні властивості іонів та молекул води навколо подвійної спіралі. Одним із важливих питань для опису динамічної характеристики

системи ДНК-вода-іони є дослідження саме коливальної динаміки молекул води та протийонів біля сайтів зв'язування з атомними групами ДНК, що може займати визначальне місце для біологічних процесів в системі. Наявні експериментальні методи можуть надати коливальні спектри, в яких проявляються моди коливань структурних елементів систем ДНК-вода-іони, аналіз та вивчення яких є важливим для характеристики їх структури та динаміки. Однак все ще доволі складно виділити й описати характер мод коливань молекул води та протийонів іон-гідратної оболонки ДНК, що безпосередньо взаємодіють з подвійною спіраллю та лежать у низькочастотному діапазоні спектра ( $< 400 \text{ см}^{-1}$ ).

У дисертаційній роботі була досліджена коливальна динаміка іон-гідратної оболонки ДНК, використовуючи теоретичний підхід та комп'ютерні симуляції. Був проведений аналіз для вивчення коливальної динаміки молекул води та протийонів лужних металів іон-гідратної оболонки ДНК. Визначено вплив окремих протийонів на динаміку молекул води гідратної оболонки подвійної спіралі. Виявлено вплив характеру гідратації протийонів і структурної організації молекул води в різних областях подвійної спіралі.

У *Вступі* обґрунтовано актуальність теми дисертації, сформульовано мету, об'єкт, предмет та головні задачі дослідження. Окреслено методи, новизну та практичне значення дослідження. Описано зв'язок з тематикою дослідження Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова Національної академії наук України.

У *Розділі 1* надано короткий огляд відомих експериментальних, теоретичних даних та даних молекулярної динаміки про структуру та динаміку подвійної спіралі ДНК та її іон-гідратної оболонки, а також роль молекул води та протийонів лужних металів у формуванні подвійної спіралі ДНК, що необхідні для розуміння результатів, отриманих у дисертації. В останньому підрозділі описано методи і моделі, що використовуються в роботі, зокрема, метод класичної молекулярної динаміки в застосуванні для дослідження динамічних властивостей іон-гідратної оболонки ДНК.

У *Розділі 2* автором дисертації розвинуто нову теоретичну модель для розрахунку частот та амплітуд трансляційних коливань молекул води в

мінорному жолобі ДНК. Показано, що частота таких коливань лежить у діапазоні спектра від 160 до 210  $\text{см}^{-1}$ , залежно від нуклеотидної послідовності. Запропоновані методи пошуку мод коливань молекул води у внутрішніх областях подвійної спіралі для проведення експериментальних вимірювань. Для цього був розрахований зсув коливальних мод в спектрах ДНК при додаванні важкої води у зразок. Показано, що частота коливань зсувається на 10  $\text{см}^{-1}$  в низькочастотну область спектра в порівнянні з легкою водою. Отриманий частотний зсув кількісно узгоджується з відомими на сьогодні експериментальними даними, що стосується коливальних спектрів  $\text{H}_2\text{O}$  і  $\text{D}_2\text{O}$ .

У *Розділі 3* за допомогою методу атомістичної молекулярної динаміки було проведено моделювання двох систем: 1) ДНК у водному розчині з іонами; 2) вода. З отриманих молекулярно-динамічних траєкторій розраховано спектри густини коливальних станів для молекул води, що розташовані для випадку різних областей подвійної спіралі ДНК: мінорний жолоб, головний жолоб, фосфатні групи та область більше ніж 10 Å від ДНК. Отримані спектри було проаналізовано, в результаті чого було виділено 5 мод коливань. За допомогою моделювань систем об'ємної води було запропоновано фізичну інтерпретацію коливальних мод. Показано, що частота мод коливань молекул води зсувається в високочастотну область спектра приблизно на 15 – 20  $\text{см}^{-1}$ , що найбільш виражено для молекул води у внутрішніх областях подвійної спіралі. Показано, що мода розтягу водневих зв'язків між молекулами води не спостерігається у спектрах у випадку областей біля ДНК, що пов'язано з порушенням симетрії коливань, тоді як вона присутня в спектрах об'ємної води.

У *Розділі 4* було проведено моделювання систем ДНК з різними протійонами лужних металів ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ) та запропоновано два незалежні методи для розрахунку коливальних спектрів, базуючись на кореляції дипольних моментів та кореляціях швидкостей атомів систем. Аналіз інфрачервоних спектрів, розрахованих для індивідуальних компонентів систем, показав, що вплив іонів на коливальну динаміку ДНК є несуттєвим. Виключенням є система  $\text{Li}^+$ -ДНК, де вплив іонів спостережний для мод коливань, що пов'язані з коливаннями остова подвійної спіралі. Аналіз впливу різних областей ДНК (мінорний жолоб, головний жолоб та фосфатні групи)



на динаміку іонів виявив суттєву відмінність спектрів позитивно гідратованих ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ) та негативно гідратованих іонів ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ). Дана відмінність є найбільш вираженою для негативно гідратованих іонів, локалізованих біля поверхні ДНК, особливо в мінорному жолобі подвійної спіралі. Аналіз спектрів густини коливальних станів молекул води гідратної оболонки іонів виявив ізобестичну точку біля  $70\text{ см}^{-1}$ , яка виникає у відповідь на стеричні обмеження спричинені неоднорідною поверхнею ДНК та протийонами металів.

У *Висновках* підсумовано основні результати, що були отримані дисертанткою в роботі. Зокрема, розраховано частоту трансляційних коливань молекул води в малому жолобі ДНК та показано залежність частоти від нуклеотидної послідовності ДНК. Показано, що в коливальних спектрах молекул води, локалізованих біля ДНК, спостережний частотний зсув в порівнянні з чистим розчином, що найбільш виражено у випадку мінорного жолоба ДНК. Виявлено, що мода коливань симетричних розтягів водневих зв'язків між молекулами води зникає у спектрах молекул води біля поверхні ДНК, в той час як дана мода спостережна для чистого розчину. Оцінено вплив іонів на коливальну динаміку атомних груп ДНК та виявлено, що у випадку іонів  $\text{Li}^+$  в спектрі спостерігається мода, що асоціюється з іон-фосфатними коливаннями. Показано, що частоти коливань протийонів, що розташовані біля ДНК, зміщуються у високочастотну область спектра порівняно з іонами в об'ємі. Отримано ізобестичну точку в коливальних спектрах молекул води гідратної оболонки протийонів лужних металів.

**Ключові слова:** ДНК, протийони, гідратація, молекули води, іони лужних металів, коливальний спектр, молекулярна динаміка.

**Список публікацій, що індексуються в SCOPUS та Web of Science:**

1. T.L. Bubon, S.M. Perepelytsya. Low-frequency vibrations of water molecules in DNA minor groove. *European Physical Journal E*. 44(6), 84 (2021). DOI: [10.1140/epje/s10189-021-00080-3](https://doi.org/10.1140/epje/s10189-021-00080-3) (Q3)
2. Tetiana Bubon, Oleksii Zdorevskyi, Sergiy Perepelytsya. Molecular dynamics study of collective water vibrations in a DNA hydration shell. *European Biophysics Journal*. 52(1–2), 69–79 (2023). DOI: [10.1007/s00249-023-01638-z](https://doi.org/10.1007/s00249-023-01638-z)

(Q2)

3. Tetiana Bubon, Khatereh Azizi. Effects of alkali-metal counterions on the vibrational dynamics of the DNA hydration shell. *The Journal of Physical Chemistry B* . 129(1), 28–40 (2025). DOI: [10.1021/acs.jpcb.4c04449](https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.4c04449) (Q1)

# Abstract

**Tetiana Bubon Modeling vibrational dynamics of the ion-hydration shell of DNA double helix – Manuscript.**

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 01.04.02 "Theoretical Physics" (104 – Physics and Astronomy). Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, 2025.

In a living cell, DNA adopts the form of a double helix, consisting of two chains of nucleotides winding around each other. The hydrophobic nucleotide bases form complementary hydrogen-bonded pairs inside the macromolecule, reducing contact with water molecules. Adenine (A) is hydrogen-bonded to thymine (T), and guanine (G) is hydrogen-bonded to cytosine (C). The negatively charged phosphate groups of the double helix backbone are located on the outside of the helix, facing the solution. The phosphate groups of DNA are neutralized by positively charged metal ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) or molecular ions (polyamines). These ions are referred to as counterions. In the early studies of DNA structure, it was shown that the ion-hydration environment stabilizes the macromolecule's structure. The dynamics of the DNA double helix and its ion-hydration shell are interrelated, crucial for protein-nucleic recognition and DNA interaction with biologically active compounds. The critical role of the ion-hydration shell of DNA makes its study key to understanding the physical mechanisms underlying the macromolecule's function.

The features of the ion-hydration shell is still actively studied from the point of view of the structural and dynamical properties of ions and water molecules around the double helix. An important aspect of characterizing the dynamic properties of the DNA-water-ion system is the investigation of the vibrational dynamics of water molecules and counterions near the DNA surface, which may play a decisive role in biological processes. Using various experimental methods, it is

possible to extract vibrational spectra and thus sample the vibrational modes of the structural elements of DNA-water-ion systems. However, it is still quite challenging to distinguish and characterize in detail the intermolecular vibrational modes of water molecules and counterions in the ion-hydration shell of DNA, which directly interact with the double helix and are observed in the low-frequency range of the spectrum ( $< 400 \text{ cm}^{-1}$ ).

In the thesis, the vibrational dynamics of the DNA ion-hydration shell were investigated using a theoretical approach and computer simulations. An analysis was conducted to study the vibrational dynamics of water molecules and alkali metal counterions in the DNA ion-hydration shell. The influence of individual counterions on the dynamics of water molecules of the DNA ion-hydration shell was identified. The impact of the character of hydration of counterions and the structural organization of water molecules in different regions of the double helix was elucidated.

In the *Introduction*, we underline the relevance of the thesis topic, pose main goals of the research, the methods, novelty, and practical significance of the study. The connection with the research programs of the Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of the National Academy of Sciences of Ukraine is also described.

In *Chapter 1*, we briefly overview some of the known experimental, theoretical, and molecular dynamics data on the structure and dynamics of the DNA double helix and its ion-hydration shell. We also review the role of water molecules and alkali metal counterions in the formation of the DNA double helix, which is crucial for understanding the results presented in the thesis. The last subsection describes the methods and models used in the study, including the classical molecular dynamics approach applied to investigate the dynamical properties of the DNA ion-hydration shell.

In *Chapter 2*, a new theoretical model for calculating the frequencies and amplitudes of translational vibrations of water molecules in the minor groove of DNA was developed. We demonstrated that the frequencies of water vibrations are within the range of  $160\text{--}210 \text{ cm}^{-1}$ , depending on the nucleotide sequence. Additionally, experimental approaches were proposed to identify the vibrational

modes of water molecules in the inner regions of the double helix. The frequency shift in the vibrational modes of DNA spectra due to the addition of heavy water to the sample was calculated, showing a shift of  $10\text{ cm}^{-1}$  to lower frequencies compared to light water. The obtained results quantitatively agree with the known experimental data on the vibrational spectra of  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{D}_2\text{O}$ .

In *Chapter 3*, molecular dynamics simulations were carried out for two systems: 1) DNA in aqueous salt solution, and 2) water. From the obtained molecular dynamics trajectories, vibrational density of states spectra for water molecules located in different regions of the DNA double helix were calculated: the minor and major grooves, phosphate groups, and the outer layer ( $> 10\text{ Å}$  from the DNA double helix). The five vibrational modes were distinguished by analyzing the spectra. The physical interpretation of these modes was proposed, based on the simulations of bulk water systems. Our results showed that the vibrational mode frequencies of water molecules near the DNA shift to higher frequencies by approximately  $15\text{--}20\text{ cm}^{-1}$ , most notably for water molecules in the inner regions of the double helix. Additionally, the mode of symmetric stretching of hydrogen bonds between water molecules is absent from the spectra of water near the DNA, although it is present in bulk water. This effect was attributed to the disruption of the symmetry of the vibrations caused by the DNA atoms.

In *Chapter 4*, molecular dynamics simulations were carried out for DNA systems with different alkali metal counterions ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ). Two independent methods for calculating vibrational spectra were proposed, based on the correlation of dipole moments and atomic velocity correlations in the systems. Analysis of infrared spectra, calculated for individual components of the systems, showed that the effect of ions on the vibrational dynamics of DNA is insignificant. The exception is only for the  $\text{Li}^+$ -DNA system, where the effects of the ions are observed for vibration modes associated with the vibrations of the DNA backbone. An analysis of the influence of different regions of the DNA (minor groove, major groove, and phosphate groups) on the ion dynamics revealed a significant difference in the spectra of positively hydrated ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ) and negatively hydrated ions ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ). This difference is most pronounced for negatively hydrated ions localized near the DNA surface, especially in the minor groove of the double helix. Analysis of the

vibrational density of states spectra for water molecules within the hydration shell of the ions revealed an isobestic point around  $70\text{ cm}^{-1}$ , which appears in response to the confinement induced by the surface of the DNA and the counterions.

As for the *Conclusions*, the main results of the thesis are summerized. In particular, the frequencies of translational vibrations of water molecules in the minor groove of DNA were calculated, and the dependence of the vibrational frequency on the nucleotide sequence of DNA was demonstrated. A frequency shift in the vibrational spectra of water molecules localized near DNA was observed, compared to the bulk. This effect was most pronounced in the case of water in the minor groove of DNA. The mode of symmetric stretching of hydrogen bonds between water molecules was not observed in the spectra of water molecules near the DNA surface, while it was present in the spectra of the bulk. The influence of counterions on the vibrational dynamics of DNA atomic groups was studied and the mode associated with ion-phosphate vibrations was observed in the spectrum for  $\text{Li}^+$  ions. It was shown that the frequencies of vibrations of counterions located near DNA shifted towards higher frequencies compared to those in the bulk. An isobestic point was observed in the vibrational spectra of water molecules within the hydration shell of alkali metal counterions.

**Keywords:** DNA, Counterions, Hydration, Water Molecules, Alkali Metal Ions, Vibrational Spectra, Molecular Dynamics.

**List of publications:**

1. T.L. Bubon, S.M. Perepelytsya. Low-frequency vibrations of water molecules in DNA minor groove. *European Physical Journal E*. 44(6), 84 (2021). DOI: [10.1140/epje/s10189-021-00080-3](https://doi.org/10.1140/epje/s10189-021-00080-3) (Q3)
2. Tetiana Bubon, Oleksii Zdorevskyi, Sergiy Perepelytsya. Molecular dynamics study of collective water vibrations in a DNA hydration shell. *European Biophysics Journal*. 52(1-2), 69-79 (2023). DOI: [10.1007/s00249-023-01638-z](https://doi.org/10.1007/s00249-023-01638-z) (Q2)
3. Tetiana Bubon, Khaterreh Azizi. Effects of alkali-metal counterions on the vibrational dynamics of the DNA hydration shell. *The Journal of Physical Chemistry B*. 129(1), 28–40 (2025). DOI: [10.1021/acs.jpccb.4c04449](https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.4c04449) (Q1)

# Зміст

<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b>	<b>14</b>
<b>ВСТУП</b>	<b>15</b>
<b>1 Структура та динаміка іон-гідратної оболонки ДНК та її роль у формуванні подвійної спіралі ДНК</b>	<b>24</b>
1.1 Особливості структури подвійної спіралі ДНК . . . . .	24
1.2 Роль молекул води та протийонів розчину у формуванні подвійної спіралі ДНК . . . . .	27
1.3 Структура та динаміка іон-гідратної оболонки ДНК . . .	28
1.3.1 Структурна організація молекул води іон-гідратної оболонки ДНК . . . . .	29
1.3.2 Динаміка молекул води в іон-гідратній оболонці ДНК . . . . .	32
1.3.3 Структурна організація іонів лужних металів навколо ДНК . . . . .	35
1.3.4 Динаміка іонів лужних металів в іон-гідратній оболонці ДНК . . . . .	37
1.3.5 Особливості гідратації іонів лужних металів . .	38
1.4 Особливості коливальної динаміки ДНК, що проявляються в експериментальних спектрах . . . . .	40
1.5 Метод класичної молекулярної динаміки в застосуванні для дослідження динаміки іон-гідратної оболонки ДНК	43
<b>Підсумки розділу</b>	<b>47</b>

<b>2</b>	<b>Низькочастотні коливання молекул води в мінорному жолобі ДНК</b>	<b>49</b>
2.1	Побудова моделі для визначення коливань молекул води в мінорному жолобі ДНК . . . . .	50
2.1.1	Енергія коливань структурних елементів моделі	52
2.1.2	Рівняння руху . . . . .	54
2.1.3	Частоти довгохвильових коливань . . . . .	56
2.1.4	Амплітуди коливань . . . . .	57
2.2	Параметри моделі . . . . .	59
2.3	Визначення силової константи коливань молекул води . .	60
2.4	Частоти та амплітуди коливань молекул води та структурних елементів ДНК . . . . .	62
2.4.1	Частоти коливань . . . . .	62
2.4.2	Амплітуди коливань . . . . .	64
2.4.3	Врахування ангармонізму . . . . .	66
2.5	Теорія і експеримент . . . . .	67
2.5.1	Порівняння результатів з відомими експериментальними даними . . . . .	67
2.5.2	Визначення впливу важкої води на коливальну динаміку молекул води в мінорному жолобі ДНК	68
2.5.3	Вплив нуклеотидного складу на коливальну динаміку іон-гідратної оболонки ДНК . . . . .	69
	<b>Підсумки розділу</b>	<b>71</b>
<b>3</b>	<b>Колективні коливання молекул води іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК</b>	<b>72</b>
3.1	Деталі молекулярно-динамічної симуляції . . . . .	72
3.1.1	Молекулярно-динамічні параметри системи ‘ДНК-вода’ . . . . .	73
3.1.2	Молекулярно-динамічні параметри системи ‘об’ємна вода’ . . . . .	74
3.2	Методи аналізу даних . . . . .	74



3.3	Коливальна динаміка молекул води гідратної оболонки ДНК та системи об'ємної води . . . . .	77
3.3.1	Спектри коливань молекул води гідратної оболонки ДНК . . . . .	77
3.3.2	Спектри коливань молекул води в об'ємі . . . . .	80
3.4	Особливості коливальної динаміки молекул води іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК . . . . .	86
<b>Підсумки розділу</b>		<b>90</b>
<b>4</b>	<b>Ефекти іонів лужних металів в динаміці коливань іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК</b>	<b>91</b>
4.1	Деталі молекулярно-динамічної симуляції . . . . .	92
4.1.1	Молекулярно-динамічні параметри систем з ДНК	92
4.1.2	Молекулярно-динамічні параметри систем сольових розчинів . . . . .	93
4.2	Методи аналізу даних . . . . .	95
4.3	Інфрачервоні спектри систем ДНК у різних розчинах солей хлоридів . . . . .	98
4.3.1	Інфрачервоний спектр ДНК . . . . .	98
4.3.2	Інфрачервоний спектр розчину . . . . .	102
4.4	Динаміка протийонів лужних металів, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі ДНК . . . . .	107
4.5	Динаміка молекул води гідратної оболонки протийонів лужних металів . . . . .	111
4.6	Особливості динаміки протийонів лужних металів та молекул води гідратної оболонки ДНК . . . . .	118
<b>Підсумки розділу</b>		<b>122</b>
<b>ВИСНОВКИ</b>		<b>123</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ</b>		<b>126</b>

## ДОДАТКИ

148

### Додаток А

Список опублікованих робіт та тез конференцій за темою дисертації 148

### Додаток Б

Деталі розрахунку силової константи та амплітуд зміщень  
молекул води в мінорному жолобі ДНК . . . . . 151

### Додаток В

Деталі дослідження динаміки молекул води гідратної оболонки  
ДНК . . . . . 155

### Додаток Г

Деталі дослідження динаміки іонів лужних металів та молекул  
води іон-гідратної оболонки ДНК . . . . . 159

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
A	аденін
G	гуанін
T	тимін
C	цитозин
RDF	радіальна функція розподілу
CN	координаційне число
PMF	потенціал середньої сили
VDOS	густина коливальних станів
МД	молекулярна динаміка
NPT	ізобарно-ізотермічний ансамбль
NVT	ізохорно-ізотермічний ансамбль
NVE	мікроканонічний ансамбль
VDOS	густина коливальних станів
VMD	Visual Molecular Dynamics (програмний пакет для аналізу та візуалізації траєкторій молекулярної динаміки)
NAMD	Nanoscale Molecular Dynamics (програмний пакет для молекулярно-динамічних симуляцій)
CHARMM	Chemistry at Harvard Macromolecular Mechanics (силове поле)
GROMACS	GRoningen Machine for Chemical Simulations (програмний пакет для молекулярно-динамічних симуляцій)
AMBER	Assisted Model Building with Energy Refinement (силове поле)

## ВСТУП

**Актуальність.** У фізіологічних умовах ДНК перебуває у формі подвійної спіралі в оточенні молекул води та іонів металів [148]. Цукрово-фосфатний остов ДНК з гідрофільними фосфатними групами знаходиться ззовні подвійної спіралі та обернений до розчину. Фосфатні групи остова несуть на собі негативний заряд, рівний заряду електрона. Негативно заряджені фосфатні групи нейтралізують позитивно заряджені іони металів (протийони). В середині спіралі знаходяться гідрофобні нуклеїнові основи (аденін, тимін, гуанін та цитозин), уникаючи контакту з водою. Тому взаємодія макромолекули з іонами та молекулами води розчину є визначальною умовою для утворення та стабільності структури подвійної спіралі, що було помічено починаючи з перших досліджень ДНК [50, 53, 182, 188].

Навколо ДНК протийони та молекули води формують іон-гідратну оболонку, структура та динаміка якої неоднорідні, що відповідає неоднорідності структури самої подвійної спіралі. За допомогою експериментальних методів досліджень іон-гідратної оболонки ДНК було показано, що біля поверхні макромолекули динаміка та упорядкування іонів та молекул води суттєво відмінні від чистого водного розчину [39, 44, 97, 105, 134]. За допомогою підходу молекулярної динаміки був виявлений взаємозв'язок динаміки ДНК та її іон-гідратної оболонки [46, 78], що відіграє важливу роль для біологічних функцій макромолекули, як наприклад, транскрипція та білково-нуклеїнове розпізнавання ДНК біологічно активними молекулами [13, 61, 72]. Саме тому для розуміння фізичних механізмів функціонування подвійної спіралі ДНК у живій клітині необхідним є вивчення структури та динаміки її іон-гідратної оболонки.

Упорядкування та динаміка молекул води та іонів лужних металів суттєво залежить від області іон-гідратної оболонки. Відомо, що найбільш

впорядковані молекули води та іони знаходяться біля поверхні ДНК [121, 134]. Наприклад, у випадку молекул води, упорядкована структура спостерігається у найбільш стерично обмеженій області – мінорному жолобі [44, 166]. Динаміка молекул води гідратної оболонки помітно сповільнюється біля поверхні ДНК і, особливо, у внутрішніх областях подвійної спіралі [39, 40, 46, 151]. Біля фосфатних груп іони лужних металів нейтралізують негативні заряди остова, утворюючи упорядковану послідовність, динаміка якої описана в рамках концепції іон-фосфатної ґратки [127]. Показано, що розподіл та динаміка іонів навколо ДНК залежать від характеру їх гідратації, а також нуклеотидної послідовності та області самої ДНК [12, 83, 92, 104, 110, 111, 121, 123, 124, 139]. В літературі динаміку молекул води та іонів зазвичай описують в термінах часів осідлого життя та переорієнтацій (для молекул води) та періоду коливань. Однак саме коливальна динаміка іон-гідратної оболонки ДНК та коливальний зв'язок між водою, іонами та ДНК є мало дослідженими. Вивчення коливань систем ДНК є важливим, оскільки може дозволити зрозуміти механізми взаємодії, такі як ДНК-вода, ДНК-іон, ДНК-ДНК, ДНК-білок.

Експериментальні методи (комбінаційне розсіяння світла, інфрачервона та терагерцова спектроскопія) не дозволяють точно описати спостережувані моди в коливальних спектрах, які можуть характеризувати коливання іон-гідратної оболонки ДНК, оскільки, наприклад, експериментальні зразки містять велику кількість об'ємної води (наприклад, [141]). Тому для інтерпретації експериментальних спектрів ДНК та поглибленої характеристики коливальної динаміки іон-гідратної оболонки необхідно запропонувати нові підходи.

Охарактеризувати коливальну динаміку молекул води у різних областях іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК та отримати характерні частоти коливань можливо за допомогою фізичних моделей, а також методів числового моделювання, зокрема методу молекулярної динаміки, який протягом останніх десятиліть набув суттєвого розвитку. Так само метод молекулярної динаміки дозволяє розрахувати спектри іонів лужних металів з різним характером гідратації навколо подвійної спіралі та оцінити їх вплив на динаміку молекул води гідратної оболонки ДНК.

Запропонована тема дисертації представляє значний інтерес для поглиблення розуміння фізичних механізмів взаємодії молекул води та іонів лужних металів іон-гідратної оболонки із подвійною спіраллю ДНК, а також взаємодії між елементами самого розчину. Таким чином, в роботі досліджуються нові властивості системи ДНК-вода-протийони, які є важливими, як з точки зору фундаментальних, так і прикладних задач. У зв'язку з цим тема дисертації є актуальною.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота була виконана в Інституті теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова Національної академії наук України та пов'язана з наступними академічними програмами, темами та грантами:

1. "Властивості низьковимірних функціональних матеріалів на наномасштабах" 2020–2024 рр., відомча тема Відділення фізики і астрономії НАН України (РК №0120U100855);
2. "Комп'ютерне моделювання динаміки подвійної спіралі ДНК та її іон-гідратного оточення в зовнішньому електричному полі" 2021 - 2022 рр., грант НАН України для молодих учених (РК № 0121U111838);
3. Грант для Міжнародного центру теоретичної фізики імені Абдуса Салама (ICTP) від Simons Foundation (№ 284558FY19, DA).

**Мета і задачі дослідження.** Мета – дослідити динамічну структуру іон-гідратної оболонки в різних областях подвійної спіралі ДНК і визначити коливальні характеристики молекул води та протийонів, що проявляються в експериментальних спектрах. Для досягнення мети дослідження було поставлено наступні **задачі**:

1. Побудувати фізичну модель трансляційних коливань молекул води, локалізованих у мінорному жолобі ДНК. Запропонувати методи та підходи для пошуку мод коливань молекул води мінорного жолоба ДНК в експериментальних коливальних спектрах.

2. В рамках методу молекулярної динаміки дослідити коливальну динаміку молекул води, що знаходяться в мінорному та головному жолобах подвійної спіралі ДНК та біля фосфатних груп остова макромолекули. Порівняти з результатами отриманими для чистого водного розчину.
3. За допомогою методу молекулярної динаміки розрахувати інфрачервоні спектри для систем з ДНК у водних розчинах солей хлоридів лужних металів. Визначити вплив різних протийонів лужних металів на коливальну динаміку атомних груп ДНК. Проаналізувати спектри коливань водних розчинів солей хлоридів лужних металів з різним характером гідратації.
4. В рамках методу молекулярної динаміки дослідити коливальну динаміку протийонів лужних металів у різних областях подвійної спіралі ДНК. Порівняти динаміку протийонів в іон-гідратній оболонці ДНК з результатами, отриманими для водного розчину солі без ДНК.
5. Дослідити коливання протийонів з різним характером гідратації (позитивно та негативно гідратовані), що локалізовані у різних областях подвійної спіралі ДНК (фосфатні групи, головний та мінорний жолоби).
6. За допомогою методу молекулярної динаміки дослідити коливальну динаміку молекул води гідратної оболонки протийонів лужних металів з різним характером гідратації, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі ДНК.

**Об'єктом дослідження** є динамічні властивості іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК.

**Предметом дослідження** є колективна коливальна динаміка молекул води та іонів лужних металів в іон-гідратній оболонці подвійної спіралі ДНК.

**Методи дослідження.** У дисертаційній роботі було використано низку методів дослідження.

В рамках теоретичних методів побудовано модель коливань молекул води в мінорному жолобі ДНК, де використано підходи теорії твердого тіла та теорії конформаційних коливань ДНК.

В рамках обчислювальних методів, зокрема, проведено молекулярно-динамічні моделювання систем ДНК з протийонами лужних металів та молекулами води. Комп'ютерні симуляції були здійснені за допомогою обчислювальних кластерів Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова Національної академії наук України та Міжнародного центру теоретичної фізики імені Абдуса Салама (ІСТР, Італія).

**Наукова новизна одержаних результатів.** В дисертаційній роботі були отримані наступні нові результати:

1. Побудовано нову фізичну модель коливань молекул води, що знаходяться в малому жолобі ДНК. Показано, що коливальна динаміка води в мінорному жолобі модулюється нуклеотидною послідовністю ДНК. Запропоновано два незалежні підходи для виокремлення мод коливань молекул води мінорного жолоба подвійної спіралі серед мод спостережних в експериментальних спектрах ДНК.
2. Вперше одержано спектри коливань молекул води в різних областях іон-гідратної оболонки ДНК. Вперше визначено моди коливань молекул води в різних областях подвійної спіралі. Показано, що коливальна динаміка іон-гідратної оболонки ДНК суттєво відрізняється від спектра чистого розчину, що найбільш виражено для спектрів води в мінорному жолобі ДНК. Виявлено, що мода симетричного розтягу водневих зв'язків між молекулами води, що спостережна для розчину, зникає у випадку іон-гідратної оболонки ДНК.
3. Вперше розраховано в рамках методу молекулярної динаміки детальні інфрачервоні спектри ДНК, солей іонів лужних металів та молекул води. Проаналізовано вплив різних іонів на коливальну динаміку атомних груп ДНК та показано, що з-поміж досліджуваних іонів найбільший вплив має іон літію, що проявляється в коливальних модах фосфатних груп.
4. Вперше розраховано спектри густини коливальних станів для іонів лужних металів навколо ДНК та у водному розчині. Виявлено, що



форма спектрів коливань іонів з різним характером гідратації має суттєві відмінності. Оцінений вплив ДНК на коливальну динаміку іонів залежно від їх розташування навколо подвійної спіралі. Помічено найбільший частотний зсув у частотних спектрах іонів з негативним характером гідратації, що локалізовані у внутрішніх областях ДНК.

5. Показано, що у коливальних спектрах іонів літію, які локалізовані біля фосфатних груп та головному жолобі ДНК, спостерігається смуга біля  $820\text{ см}^{-1}$ , яка характеризує іон-фосфатні коливання.
6. Вперше отримано та проаналізовано спектри густини коливальних станів для молекул води гідратної оболонки іонів лужних металів. Вперше виявлено, що в спектрах для першої гідратної оболонки різних іонів лужних металів спостерігається ізобестична точка близько  $70\text{ см}^{-1}$ . Показано, що поява цієї ізобестичної точки є наслідком стеричних обмежень коливань молекул води поверхнею ДНК та іонів.

**Особистий внесок здобувача.** У роботі [1] побудовано модель для розрахунку трансляційних коливань молекул води в мінорному жолобі подвійної спіралі ДНК. Розраховано та проаналізовано частоти та амплітуди коливань молекул води та структурних елементів ДНК. Отримано невідомі параметри моделі, що необхідні для розрахунку частот та амплітуд коливань молекул води.

У роботі [2] виконано молекулярно-динамічні симуляції систем з об'ємною водою. Розраховано спектри коливальної густини станів для молекул води в об'ємі. Написано комп'ютерний код для аналізу та проаналізовано спектри коливальної густини станів для молекул води в різних областях подвійної спіралі ДНК (мінорний жолоб, головний жолоб, фосфатні групи) та в об'ємі.

У роботі [3] виконано молекулярно-динамічні симуляції п'яти різних систем з ДНК та п'яти систем водних розчинів солей. Розраховано та проаналізовано інфрачервоні спектри молекули ДНК, солей та води у різних змодельованих системах. Запропоновано метод аналізу коливальної динаміки іонів та молекул води гідратної оболонки іонів. Розраховано та проаналізовано

спектри густини коливальних станів для протийонів у різних областях подвійної спіралі ДНК (мінорний жолоб, головний жолоб, фосфатні групи) та в розчині. Розраховано та проаналізовано спектри густини коливальних станів для молекул води гідратної оболонки протийонів лужних металів, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі ДНК.

**Практичне значення отриманих результатів.** Результати отримані в дисертаційній роботі можуть бути використані для:

1. Поглиблення розуміння структурної та динамічної організації молекул води та протийонів лужних металів іон-гідратної оболонки ДНК, а також ролі іон-гідратної оболонки у взаємодії ДНК з біологічно активними молекулами.
2. Інтерпретації коливальних спектрів отриманих експериментальними методами спектроскопії.
3. Використання отриманих результатів дисертації для проведення навчання студентів. Зокрема, отримані результати були використані для проведення лекцій та практичних занять на двох школах-семінарах "Комп'ютерна фізика ДНК", що були проведені в Інституті теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України в 2023 та 2024 роках.

### **Апробація результатів дисертації.**

Результати дисертації доповідалися на семінарах Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова Національної академії наук України, та на міжнародних конференціях та школах, зокрема:

1. T.L. Bubon, S.M. Perepelytsya. Low-frequency vibrations of water molecules in the hydration spine of DNA minor groove. X Conference of Young Scientists "Problems of Theoretical Physics". 23–24 December, 2019. Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. Book of Abstracts – P. 12.
2. T.L. Bubon, S.M. Perepelytsya. Low-frequency modes of water vibrations in the minor groove of DNA double helix. XI Conference of Young Scientists

"Problems of Theoretical Physics". 21–23 December, 2020. Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. Book of Abstracts – P. 71.

3. T.L. Bubon, O.O. Zdorevskyi, S.M. Perepelytsya. Collective water vibrations in a DNA hydration shell. XIII Conference of Young Scientists "Problems of Theoretical Physics". 21 December, 2022. Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. Book of Abstracts – P. 13.
4. T.L. Bubon, O.O. Zdorevskyi, S.M. Perepelytsya. Modeling collective vibrations of DNA hydration shell. Training school: Multiscale Modeling of the properties of compounds: From isolated molecules to 3D materials. Belgrade, Serbia. 19–22 September, 2023. Book of Abstracts – P. 35.
5. Т.Л. Бубон, О.О. Здоревський, С.М. Перепелиця. Колективна динаміка молекул води іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК. 26–27 жовтня, 2023. XXIII Всеукраїнська школа-семінар молодих вчених зі статистичної фізики та теорії конденсованої речовини. Львів, Україна. Збірка Тез - с. 25.
6. Tetiana Bubon, Khatereh Azizi. Specific effects of alkali metal ions on the vibrational dynamics of DNA ion-hydration shell. The 2nd Scientific workshop for students "Computational Physics of DNA". May 21-23, 2024. Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of the NAS of Ukraine. Kyiv, Ukraine. Publication from the school proceedings - [125].

**Публікації.** Результати дисертаційної роботи представлено у 3 журнальних публікаціях, що індексуються наукометричною базою даних Scopus та Web of Science:

1. T.L. Bubon, S.M. Perepelytsya. Low-frequency vibrations of water molecules in DNA minor groove. *European Physical Journal E*. 44(6), 84 (2021).  
[DOI: 10.1140/epje/s10189-021-00080-3](https://doi.org/10.1140/epje/s10189-021-00080-3) (Q3)

2. Tetiana Bubon, Oleksii Zdorevskyi, Sergiy Perepelytsya. Molecular dynamics study of collective water vibrations in a DNA hydration shell. *European Biophysics Journal*. 52(1-2), 69-79 (2023). DOI: [10.1007/s00249-023-01638-z](https://doi.org/10.1007/s00249-023-01638-z) (Q2)
3. Tetiana Bubon, Khatereh Azizi. Effects of alkali-metal counterions on the vibrational dynamics of the DNA hydration shell. *The Journal of Physical Chemistry B*. 129(1), 28–40 (2025). DOI: [10.1021/acs.jpccb.4c04449](https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.4c04449) (Q1)

Дисертаційна робота складається із вступу, чотирьох розділів, що відповідають логічно завершеним етапам досліджень, висновків та списку цитованої літератури, що містить 202 посилання на 22 сторінках, і 4 додатки. Дисертація включає 25 рисунків та 11 таблиць (без урахування тих, що в додатках). Загальний обсяг роботи становить 171 сторінок друкованого тексту.

# Розділ 1

## Структура та динаміка іон-гідратної оболонки ДНК та її роль у формуванні подвійної спіралі ДНК

### 1.1 Особливості структури подвійної спіралі ДНК

ДНК (дезоксирибонуклеїнова кислота) – біологічна макромолекула, що є носієм генетичної інформації в живих організмах та є важливим об'єктом досліджень протягом багатьох років. Активне вивчення ДНК почались у 19 столітті з відкриття Фрідріхом Мішером речовини, яку він назвав 'нуклеїном', пізніше ідентифіковану як ДНК [35]. Але структура та біологічне значення ДНК були невідомими до середини 20 століття. Та вже у 1950-х роках були здійснені проривні відкриття завдяки зусиллям Джеймса Вотсона, Френсіса Кріка, Розалінд Франклін та Моріса Вілкінса.

У Королівському коледжі в Лондоні Розалінд Франклін методом рентгеноструктурного аналізу проводила дослідження, які відіграли ключову роль у відкритті спіральної структури ДНК. У своїй роботі вона виокремила дві форми подвійної спіралі: гідратовану *B*-форму, що відповідає відомій подвійній спіралі, та дегідратовану *A*-форму, яка є більш компактною [51–53]. У тій же лабораторії група Моріса Вілкінса незалежно проводила схожі дослідження [190]. На початку 1953 року, після появи роботи Лайнуса Полінга [122], побачивши хибність його теорії, Моріс Вілкінс надав Джеймсу Вотсону доступ до ключових даних Франклін, включаючи відоме 'Фото 51' [51]. Надана інформація разом з теоретичним моделюванням дозволила Вотсону і Кріку у 1953 році запропонувати модель подвійної спіралі [183], що стало революцією в молекулярній біології та змінило розуміння генетичної спадковості.

Було показано, що ДНК складається з двох комплементарних, антипара-

лельних ланцюгів, що формують подвійну спіраль. Полімерний ланцюг ДНК містить у собі послідовність фосфатних груп, що з'єднуються з дезоксирибозою та нуклеїновою основою. Ланцюг фосфатних груп та дезоксирибози формує остов ДНК, що розташований ззовні подвійної спіралі. Фосфатні групи несуть на собі електростатичний заряд, рівний заряду електрона. В середині подвійної спіралі розташовані планарні нуклеїнові основи двох типів: пурини (аденін, гуанін) та пиримідини (тимін, цитозин). За правилом комплементарності Чаргаффа [28] аденін стоїть навпроти тиміну, формуючи два водневі зв'язки (далі **Н-зв'язок**). Цитозин стоїть навпроти гуаніну, утворюючи три Н-зв'язки. Атоми нітрогену та кисню основ є акцепторами, а групи  $\text{NH}_2$  – донорами Н-зв'язку [148]. Поверхня подвійної спіралі ДНК неоднорідна, де можна виділити мінорний та головний жолоби. Схематично структура ДНК представлена на Рис.1.1.

Залежно від умов навколишнього середовища та/або нуклеотидної послідовності подвійна спіраль ДНК може приймати ряд конформацій, серед яких *B*-, *A*-форми, які згадувалися раніше, та *Z*-форма [108]. ДНК характеризується набором геометричних параметрів, які є відомими для випадку різних конформацій подвійної спіралі [153]. Наприклад, діаметр спіралі *B*-ДНК становить  $\sim 20 \text{ \AA}$ , відстань між фосфатними групами та відстань між нуклеїновими основами вздовж одного ланцюга рівні 7 та  $3.4 \text{ \AA}$ , відповідно. На один крок спіралі припадає приблизно 10–10.5 нуклеїнових основ, що лежать в площині, перпендикулярній осі подвійної спіралі. Мінорний та головний жолоби є доволі глибокими з характерною шириною близько 12 та  $17 \text{ \AA}$ , відповідно. Кільце дезоксирибози знаходиться у конформації  $\text{C2'}$ -ендо.

У випадку ж *A*-форми відстань між фосфатами скорочується в порівнянні з *B*-ДНК до  $5.9 \text{ \AA}$ , та між нуклеїновими основами до  $\sim 2.6 \text{ \AA}$ . Мінорний жолоб менш глибокий, ніж у випадку *B*-форми, але головний жолоб вужчий та глибший. Нуклеїнові основи розташовуються під кутом  $\sim 20^\circ$  відносно осі спіралі та діаметр збільшується до  $\sim 26 \text{ \AA}$ . На відміну від *B*-форми, у *A*-формі ДНК кільце дезоксирибози приймає  $\text{C3'}$ -ендо конформацію. Крок спіралі становить близько 11–12 нуклеїнових основ. *B*-, *A*-форми ДНК є правозакрученими та канонічними формами, тобто можуть утворитися при

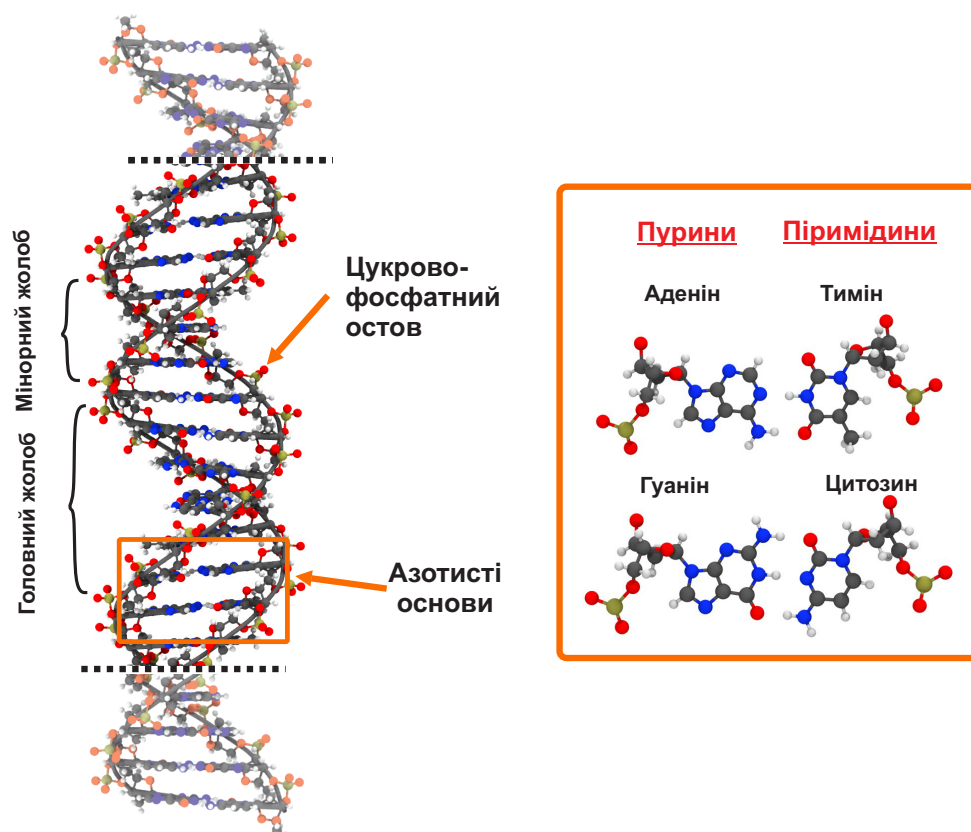


Рис. 1.1: Структура подвійної спіралі ДНК. Сірим, синім, жовтим, червоним, білим кольорами зафарбовані атоми карбону, нітрогену, фосфору, оксигену та гідрогену, відповідно.

будь-яких нуклеотидних послідовностях. Напротивагу, *Z*-ДНК є лівозакрученою та утворюється лише у випадку деяких нуклеїнових послідовностей (CG послідовність) [181] та за визначених умов навколишнього середовища, наприклад, підвищеної концентрації солі тощо [42, 144]. Діаметр спіралі *Z*-ДНК становить  $\sim 18 \text{ \AA}$ . Конформація кільця дезоксирибози залежить від типу нуклеїнової основи: для цитозину це  $C2'$ -ендо, для гуаніну це  $C3'$ -ендо. На поверхні виділяють мінорний жолоб який є вузьким та глибоким.

У фізіологічних умовах подвійна спіраль ДНК зазвичай знаходиться у *B*-формі. Доволі довго вважалося, що у клітині реалізується лише дана форма ДНК, однак було показано, що всі розглянуті конформації є біологічно активними. *A*-ДНК реалізується при утворенні ДНК-РНК комплексів (наприклад, [91]). Утворення *Z*-конформації забезпечує надспіралізацію ДНК під час транскрипції (наприклад, [191, 192]).

## 1.2 Роль молекул води та протийонів розчину у формуванні подвійної спіралі ДНК

Починаючи з перших досліджень макромолекули ДНК, було помічено, що навколишнє середовище, молекули води та позитивно заряджені іони лужних металів (далі **протийони**), відіграють вирішальну роль для структури та функціонування подвійної спіралі ДНК [52, 53, 183, 189]. Враховуючи, що відстань між негативно зарядженими фосфатними групами ДНК протилежних тяжів порівняно невелика (приблизно рівна 10 Å), за законом Кулона вони мали б відштовхуватися з силою, що значно перевищує сили стабілізації подвійної спіралі. Елементарні оцінки показують, що енергія електростатичного відштовхування значно перевищує енергію водневих зв'язків у парах основ, через що структура спіралі ДНК не була б стабільною. Однак присутні у клітині протийони ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) та молекулярні іони (поліаміни) нейтралізують негативні заряди на фосфатних групах.

Наявність молекул води навколо ДНК є вирішальною умовою для структури подвійної спіралі. Фосфатні групи ДНК гідрофільні, в той час як нуклеїнові основи гідрофобні. Тому наявність водного середовища забезпечує формування структури подвійної спіралі, де гідрофобні нуклеїнові основи лежать всередині ДНК. Структура подвійної спіралі реалізується при певній кількості молекул води, що формують гідратну оболонку. На даний час добре відома кількість молекул води, що потрібна для утворення різних форм подвійної спіралі ДНК, залежно від типу протийонів у зразку. Подальші відомості про зв'язок форми ДНК та гідратацію описані на основі [21, 73]. При 0 % відносної вологості (далі **в.в.**), у висушеному стані, на пару нуклеотидів припадає в середньому 6 молекул води. При збільшенні в.в. до 40 %, подвійна спіраль ДНК характеризується розупорядкованим станом. У випадку 75 % в.в. зразку ДНК приймає *A*-форму. *B*-ДНК утворюється при збільшенні до ~92 % в.в. у зразку. Кількість молекул води, що потрібна для переходу ДНК в ту чи іншу форму, суттєво залежить від типу протийонів у зразку. Так, наприклад, у випадку протийону калію, *B*-ДНК формується при наявності



близько 40 молекул води на пару нуклеотидів. При зменшенні кількості молекул води подвійна спіраль переходить у *A*-форму. Сіль Na-ДНК приймає *B*-форму при 40 – 51 молекул води на пару нуклеотидів та при зменшенні до 20–40, відбувається перехід в *A*-форму. У випадку катіонів  $\text{Rb}^+$  та  $\text{Cs}^+$ , для формування *B*-форми потрібно приблизно 42 та 28 молекул води на пару нуклеотидів, відповідно. У випадку ж протийонів  $\text{Li}^+$ , при збільшенні в.в до 60 % (20 молекул води на пару нуклеотидів) подвійна спіраль переходить у *C*-форму. *A*-форма ДНК у випадку протийонів літію не формується. Можна побачити, що чим більший протийон, тим менша кількість молекул води потрібна для формування подвійної спіралі. Винятком є протийон  $\text{Li}^+$ , який нейтралізує негативні заряди ДНК так, що для стабілізації потрібна мала кількість молекул води.

Дослідження структурної організації та динаміки молекул води та іонів навколо ДНК є важливим для розуміння багатьох біологічних процесів в живій клітині, таких як білково-нуклеїнове розпізнавання або взаємодія ДНК з органічними речовинами. Далі будуть розглянуті відомі експериментальні та теоретичні дані про впорядкування та динаміку молекул води та іонів навколо ДНК, а також динаміка самої макромолекули ДНК для розуміння функціонування системи.

### 1.3 Структура та динаміка іон-гідратної оболонки ДНК

Молекули води та іони формують навколо ДНК іон-гідратну оболонку товщиною  $\sim 10\text{--}15$  Å від поверхні подвійної спіралі (Рис.1.2) [14, 97, 100]. Умовно іон-гідратну оболонку можна розділити на декілька шарів залежно від положення молекул та іонів навколо подвійної спіралі. На відстані більш як 10 Å від поверхні ДНК упорядкування та динаміка молекул води та іонів за своїми властивостями нагадують об'ємний розчин, що розглядають як зовнішній шар іон-гідратної оболонки [67]. При наближенні молекул води до поверхні ДНК, але не утворюючи прямих контактів з атомними групами подвійної спіралі, формується друга гідратна оболонка. Тут на динаміку міжмолекулярних Н-зв'язків впливають далекосяжні електростатичні взаємодії. Друга гідратна оболонка є шаром товщиною  $\sim 7$  Å, що відповідає довжині

Б'єррума. Варто нагадати, що довжина Б'єррума це відстань між двома елементарними зарядами ( $e$ ), на якій електростатична енергія їх взаємодії дорівнює тепловій енергії  $k_B T$ . Довжина Б'єррума визначається як:  $l_B = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0\epsilon k_B T}$ . Для води при кімнатній температурі (300 K) ця відстань рівна  $\sim 7,14$  Å [202]. У цьому шарі спостерігається конденсація іонів, що формують іонну атмосферу навколо подвійної спіралі [38]. Конденсація іонів навколо макромолекули була передбачена Менінгом та Оосавою в рамках так званих найпростіших поліелектролітних моделей, де ДНК представлена як ланцюг зарядів остова та іони як позитивно заряджений континуум [100].

Біля поверхні та у внутрішніх областях ДНК молекули води та іони безпосередньо взаємодіють з атомними групами макромолекули, формуючи першу гідратну оболонку. Перша гідратна оболонка представлена як циліндр з діаметром  $\sim 20$  Å, що відповідає діаметру подвійної спіралі. Упорядкування та динаміка іон-гідратного оточення у першій оболонці помітно відрізняються від об'єму, що було показано як експериментально, так і за допомогою теоретичних підходів (наприклад [134]).

### 1.3.1 Структурна організація молекул води іон-гідратної оболонки ДНК

Гідрофільні та гідрофобні групи атомів ДНК по-різному взаємодіють з навколишнім водним середовищем, що є визначальним для структури подвійної спіралі. Для розуміння ролі гідратації у функціонуванні ДНК, динаміка та упорядкування молекул має бути розглянуто окремо для окремих структурних елементів подвійної спіралі.

Зовні подвійної спіралі атоми кисню фосфатних груп утворюють водневі зв'язки з атомами водню молекул води. Було показано, що у випадку А-ДНК, молекули води утворюють упорядковані послідовності вздовж остова ДНК, локалізуючись між фосфатними групами через скорочену відстань між ними [98]. Тут молекули води можуть утворити водневий зв'язок з атомами PO1··W··PO1 та PO1··W··PO2 фосфатних груп А-ДНК [73]. У випадку В-ДНК відстань між фосфатними групами помітно збільшується, що унеможливорює утворення структур з молекул води, спостережних як

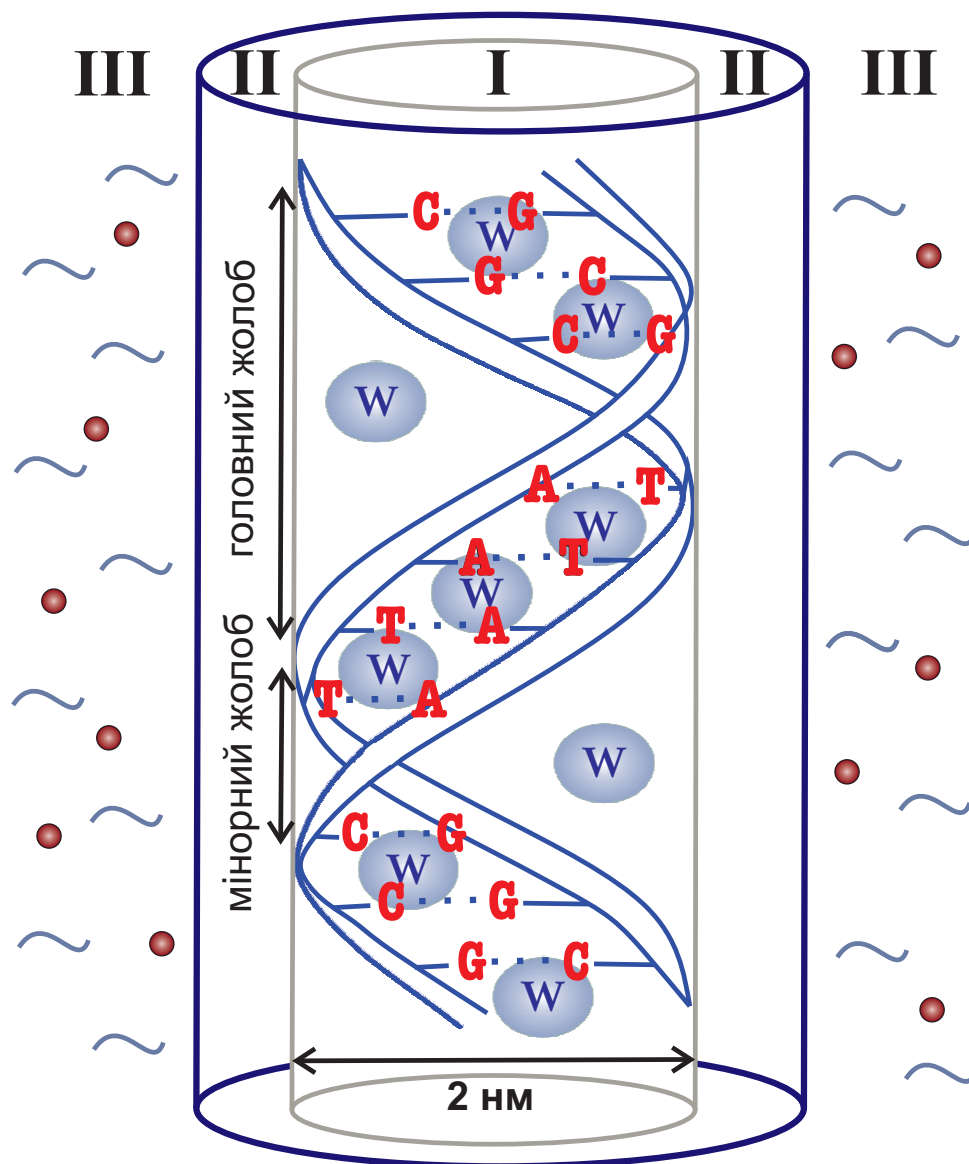


Рис. 1.2: Схематичне зображення структури іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК. I, II, III позначають області іон-гідратної оболонки [97].

у випадку *A*-форми. Тому для випадку *B*-ДНК більшість фосфатних груп гідратуються окремо [73].

Впорядкування молекул води у внутрішніх областях ДНК (головний та мінорний жолоби) залежить від нуклеотидної послідовності [71]. Жолоби ДНК гідратовані доволі складним чином. У жолобах, де лежать гідрофобні ароматичні кільця нуклеїнових основ, взаємодія з молекулами води відбувається через крайні атомні групи. У головному жолобі спіралі характерними сайтами взаємодії виступають атоми N3, N7, N2, N6, O6 пуринових основ та N4, O4, O2 піримідинів. У випадку великого жолоба 2–3 молекули води можуть локалізуватись вздовж жолоба. У мінорному жолобі упорядкування молекул води помітно відрізняється від інших областей подвійної спіралі. Характерною особливістю *B*-ДНК є утворення в мінорному жолобі упорядкованої структури з молекул води, відомої як гідратний хребет. Вперше дана структура була помічена в [44, 45] при рентгеноструктурному аналізі кристалів фрагмента ДНК з послідовністю d(CGCGAATTCGCG), відомого тепер як додекамер Дікерсона-Дрю. У мінорному жолобі, у випадку АТ послідовності нуклеотидів, молекули води зв'язуються з атомами N3 пуринів та O2 піримідинів протилежних ланцюгів ДНК. Молекули води першого шару (англ. *inner spine*), формують зв'язки з молекулами, що лежать паралельно даним (англ. *outer spine*). Схематична структура гідратного хребта показана на Рис.1.3. Останні формують зв'язки з сусідами, що зв'язані з атомами дезоксирибози та фосфатними групами.

Як результат, формуються планарні шестикутники з молекул води, а сам гідратний хребет приймає характерну зигзагоподібну форму [44, 166]. Планарність структури в мінорному жолобі ДНК пояснюється просторовими обмеженнями, де ширина жолоба приблизно рівна 6 Å. Експериментальні дані спектроскопії [105] показали, що в сигналі домінують молекули води, які взаємодіють з атомними групами в мінорному жолобі ДНК. Цей результат був доповнений останніми роботами, де показано, що ДНК передає хіральність не тільки молекулам води у малому жолобі, але в цілому першій гідратній оболонці, включаючи молекули води в області головного жолобу та біля фосфатних груп. [134].

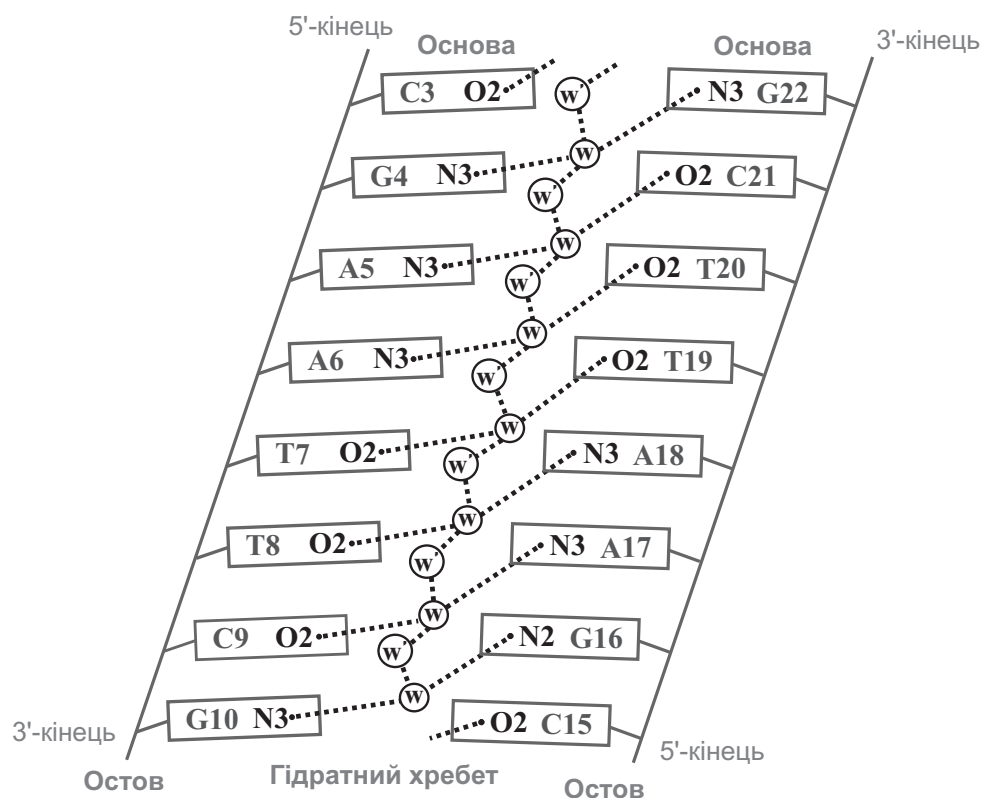


Рис. 1.3: Схематичне зображення структури гідратного хребта у мінорному жолобі подвійної спіралі ДНК [44].

### 1.3.2 Динаміка молекул води в іон-гідратній оболонці ДНК

Динаміка гідратної оболонки ДНК, як і її структура, неоднорідна та залежить від положення молекул води вздовж осі подвійної спіралі. Сітка водневих зв'язків між молекулами води в гідратній оболонці перебудовується в пікосекундному часовому діапазоні [78]. Молекули води динамічні та змінюють своє положення як в межах одного гідратного шару, так і між шарами [151]. Як було зазначено вище, організація молекул води залежить від нуклеотидної послідовності, що в свою чергу позначається також і на їх динаміці. Вважається, що така залежність може бути визначальним фактором для розпізнавання ДНК молекулами протеїнів, оскільки зв'язування білка з подвійною спіраллю залежить від нуклеотидної послідовності [114]. Зустрічаючи потрібні ділянки, молекула білка зв'язується з ДНК, виштовхуючи воду біля сайтів взаємодії, що дає ентропійний внесок у вільну енергію зв'язування [163].

Динаміку молекул води прийнято характеризувати у термінах часів осідлого життя (англ. *residence time*), переорієнтацій (англ. *reorientation time*) та періоду коливань (англ. *vibrational period*). Експериментальними методами ядерно-магнітного резонансу (див., наприклад, [39, 87, 136]), методом молекулярної динаміки (див., наприклад, [46, 151]) можна оцінити часи осідлого життя молекул води, що визначають час перебування атома кисню молекули води біля рівноважного положення. Молекули води гідратної оболонки характеризуються скорельованою динамікою, що зменшується у міру віддалення від поверхні ДНК. На відстані понад 10 Å молекули води утворюють динамічну структуру водневих зв'язків подібно до води в об'ємі [67]. У випадку об'ємної води характерний час осідлого життя становить біля 1–1,5 пс [15, 78–80]. Біля поверхні ДНК (фосфатні групи) динаміка молекул води сповільнюється та часи осідлого життя зростають до ~10 пс [49]. У внутрішніх областях подвійної спіралі динаміка молекул води помітно відрізняється від випадку зовнішнього регіону та об'ємної води. У головному жолобі час осідлого життя оцінюють близько 100 пс [39, 40, 87, 136, 151, 164]. Найповільніші молекули води локалізовані у мінорному жолобі з часом осідлого життя, що може досягати 1 нс у випадку звужених областей мінорного жолоба ДНК (А-тракту) [39, 40, 87, 136, 151, 164].

У цьому ж часовому інтервалі відбуваються переорієнтації молекул води, що є визначальним для динаміки гідратного шару. Переорієнтації відбуваються переважно через раптові, кутові стрибки великої амплітуди (з кутом близько 80°). Коли гідроксильна група води (ОН) змінює акцептора водневого зв'язку відбувається обмін водневими зв'язками з найближчими сусідами. Механізм переорієнтації молекул води описаний в моделі Гінеса-Лаажа [46, 79, 81]. Результати розрахунків часів переорієнтацій молекул води у різних областях ДНК показали, що у головному жолобі та біля фосфатних груп час переорієнтації рівний ~13 пс. У мінорному жолобі динаміка води сповільнюється, і часи переорієнтації сягають до 80 пс [46]. Важливо зазначити, що конформаційні коливання ДНК прискорюють динаміку води в стерично обмежених областях (жолобах), виштовхуючи молекули води [46]. Додатково були розраховані часи життя водневих зв'язків молекул

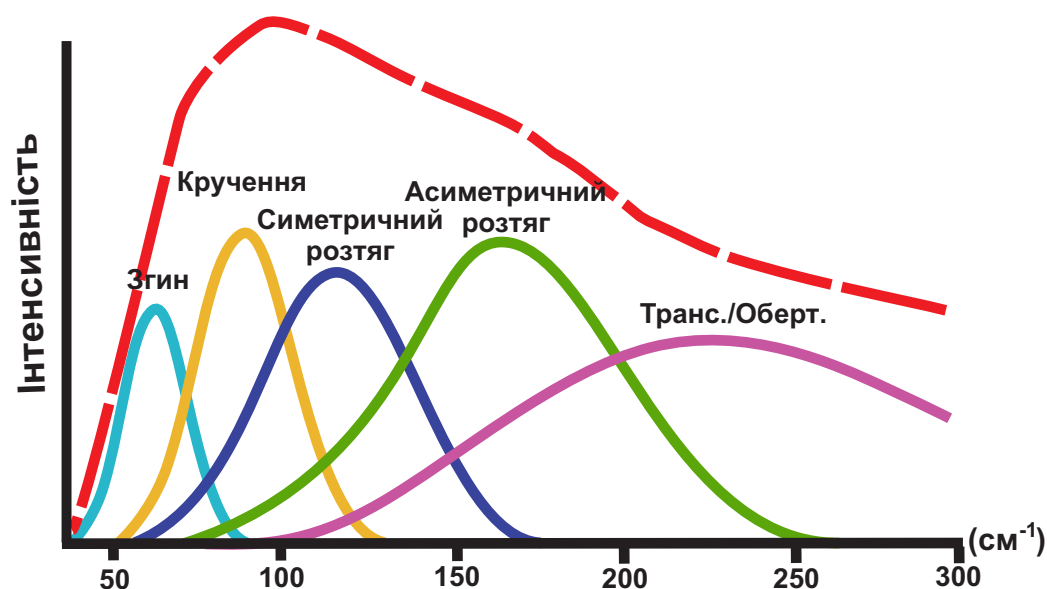


Рис. 1.4: Схематичне зображення низькочастотного коливального спектра молекул води в об'ємі. Спектр побудовано, базуючись на відомих експериментальних даних комбінаційного розсіяння світла [56]. Блакитна, помаранчева, синя, зелена та рожева криві позначають характерні коливальні моди молекул води. Червона лінія позначає сумарний спектр.

води гідратної оболонки, показавши, що час життя Н-зв'язків води значно відрізняється для різних областей подвійної спіралі. Так, у випадку великого жолоба часи оцінені близько 20 пс, тоді як у малому сягають 50 пс [119, 195].

У діапазоні часів осідлого життя, до того як молекула води змінить положення, вона здійснює коливання біля положення рівноваги. Коливальна динаміка характеризується внутрішньомолекулярними та міжмолекулярними коливаннями молекул води. У високочастотному діапазоні коливального спектра ( $> 1000 \text{ см}^{-1}$ ) спостерігаються згини та розтяг хімічних О–Н зв'язків з частотами  $\sim 1600$  та  $\sim 3000 \text{ см}^{-1}$ , відповідно [179]. Період внутрішньомолекулярних коливань становить  $\sim 0.01$  пс [78]. Міжмолекулярні, або трансляційні коливання молекул води, що характеризуються лібраціями (обмежені ротації), розтягами та згинами зв'язків, спостерігаються в діапазоні  $< 1000 \text{ см}^{-1}$ . Так, лібраційні коливання характеризуються широкою смугою з центром близько  $680 \text{ см}^{-1}$ , де можна виділити декілька коливальних мод з частотами  $\sim 390$  та  $\sim 600$  [200]. Період коливань у випадку лібраційних мод становить  $< 0.1$  пс [78].



Трансляційні ж коливання, пов'язані зі згинами (англ. *bending mode*) та розтягами (англ. *stretching mode*) водневого зв'язку між молекулами води, та є спостережними в низькочастотній області спектра [115, 177, 179]. Відповідно до експериментальних та теоретичних даних, у низькочастотному спектрі об'ємної води можна виділити декілька мод коливань [56, 112, 115, 180, 200]. Низькочастотний спектр комбінаційного розсіяння, з виділеними коливальними модами, схематично представлений на Рис.1.4. Зміщення молекул води відповідно до мод коливань схематично представлені на Рис.1.5. Мода згинів водневих зв'язків (O··O··O) характеризується частотою близько  $60\text{ см}^{-1}$  [56, 112, 115, 177, 200]. У широкий смузі з центром близько  $200\text{ см}^{-1}$  виділяють моди розтягу водневих зв'язків, що пов'язані зі зміщеннями атома кисню молекул води [56, 112, 115, 177, 200]. Виділяють два режими: симетричні ( $\sim 110\text{ см}^{-1}$ ) та асиметричні ( $\sim 160\text{ см}^{-1}$ ) розтяги водневих зв'язків [56]. Дві моди з частотами близько  $70$  та  $220\text{ см}^{-1}$  характеризують кручення (англ. *torsion mode*) та змішані трансляційно-обертальні (англ. *translation/rotation mode*) коливання молекул води, відповідно [56, 180]. Варто зауважити, що за допомогою методу *ab initio* молекулярної динаміки було показано, що мода біля  $\sim 70\text{ см}^{-1}$  має характеризувати коливання кластера молекул води відносно іншого (англ. *umbrella mode*) та мода біля  $\sim 290\text{ см}^{-1}$  описана як мода асиметричного розтягу водневих зв'язків [66, 112].

Таким чином, з наведених вище експериментальних та теоретичних результатів можна зробити висновок, що динаміка молекул води іон-гідратної оболонки ДНК відмінна від випадку об'ємної води. Розглядаючи динамічні та структурні особливості молекул води іон-гідратної оболонки, треба мати на увазі, що протийони навколо подвійної спіралі суттєво впливають на мережу водневих зв'язків в гідратній оболонці ДНК, збурюючи динаміку молекул води.

### 1.3.3 Структурна організація іонів лужних металів навколо ДНК

Протийони лужних металів відіграють важливу роль в структурній організації та функціонуванні подвійної спіралі ДНК. За фізіологічних умов в живій клітині знаходяться одновалентні катіони металів  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  та



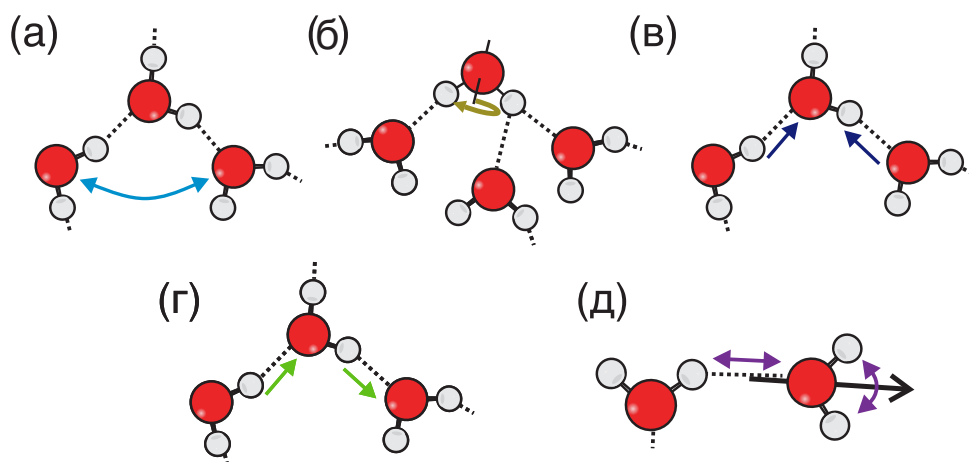


Рис. 1.5: Схематичне зображення міжмолекулярних мод коливань молекул води. Стрілками показані характерні зміщення молекули води відносно іншої. (а) Мода згину Н-зв'язку. (б) Мода біфуркації Н-зв'язку (кручення). (в) Мода симетричного розтягу Н-зв'язку. (г) Мода асиметричного розтягу Н-зв'язку. (д) Мода трансляційно-обертальних коливань.

двовалентні  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ . При вивченні властивостей макромолекули ДНК, як експериментально, так і за допомогою комп'ютерного моделювання, часто використовуються й інші, не фізіологічні іони, такі як  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  та інші.

Через негативно заряджені фосфатні групи ДНК, навколо подвійної спіралі утворюється іонна атмосфера, що спостерігається в експериментах як оболонка 7 Å (див., наприклад, [38]). Розрізняють вільні іони, що можуть вільно рухатися в розчині та зв'язані іони, що безпосередньо знаходяться навколо ДНК. Протийони частково компенсують заряд ДНК, що становить приблизно 75 % від загального заряду ДНК в області конденсації [99]. Враховуючи, що густина електростатичного заряду на атомних групах ДНК нерівномірно розподілена, деякі атомні групи є негативно зарядженими, а деякі, на яких густина заряду зменшується, позитивно заряджені. Даний розподіл визначає сайти взаємодій, які є енергетично вигідними для іонів лужних металів.

Локалізацію іонів навколо ДНК можна встановити експериментально (див., наприклад, ядерний магнітний резонанс [40], рентгенівська кристалографія [166, 167]), та методом молекулярної динаміки (див., наприклад, [33]). Ззовні ДНК протийони взаємодіють з атомами кисню фосфатних груп

остова подвійної спіралі. У внутрішніх областях подвійної спіралі, характерні сайти взаємодії у мінорному жолобі: O2 піримідинів та N3 пуринів; та у головному жолобі: O4 піримідинів та N7, N4, O4 пуринів. Відомо, що деякі протийони, зокрема  $\text{Rb}^+$  та  $\text{Cs}^+$ , можуть заміщувати молекули води в гідратному хребті мінорного жолобу ДНК, не порушуючи стабільність структури, однак дещо змінюючи його геометрію [47, 166].

#### 1.3.4 Динаміка іонів лужних металів в іон-гідратній оболонці ДНК

Для опису динаміки протийонів навколо ДНК зупинимо увагу на часах осідлого життя та коливаннях. За допомогою методу молекулярної динаміки можна ефективно оцінити характерні часи осідлого життя для іонів лужних металів в гідратній оболонці подвійної спіралі. Було показано, що час перебування іона біля сайту взаємодії суттєво залежить від нуклеотидної послідовності ДНК [123, 173]. Характерний час осідлого життя лежить в межах від декількох пікосекунд до декількох наносекунд. Найповільніша динаміка спостерігається для протийонів, що знаходяться у мінорному жолобі ДНК. Часи осідлого життя помітно зменшуються для області головного жолобу та фосфатних груп. У роботі [123] був проведений детальний аналіз динаміки позитивно заряджених іонів ( $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , та  $\text{Cs}^+$ ), що локалізовані у різних областях ДНК та у випадку різних сайтів взаємодій. У мінорному жолобі ДНК, час осідлого життя іонів  $\text{Cs}^+$  сягає 1 нс та найдовше іони перебувають біля атомів O2. В той самий час для  $\text{Na}^+$  час осідлого життя у мінорному жолобі сягає 100 пс. Показано, що для іонів у мінорному жолобі подвійної спіралі середній час осідлого життя характеризується рядом:  $\tau_{\text{Cs}} > \tau_{\text{Mg}} > \tau_{\text{K}} > \tau_{\text{Na}}$ . У головному жолобі найдовше перебувають іони  $\text{Cs}^+$  та  $\text{Mg}^{2+}$  з часом близько 200 пс. Біля фосфатних груп найповільніша динаміка помічена у випадку іонів  $\text{Mg}^{2+}$ , де часи досягають 400 пс, коли для інших іонів менше ніж 200 пс. Таким чином показано, що часи осідлого життя іонів розподілені як:  $\tau_{\text{Mg}} > \tau_{\text{Na}} > \tau_{\text{K}} > \tau_{\text{Cs}}$ . Ці результати узгоджуються з попередніми результатами розрахунків з молекулярно-динамічних траєкторій [4, 12, 36, 83, 90, 92, 104, 110, 111, 121, 123, 139, 173, 194, 196, 198, 199].

Коливальна динаміка позитивно заряджених іонів лужних металів та іонів

біля ДНК досліджувалася як експериментальними (наприклад, коливальна спектроскопія [55,140,152,154,155]), так і теоретичними методами (наприклад, [55, 127]), та комп'ютерними симуляціями (наприклад, [55, 93, 110, 152]). В експериментальних коливальних спектрах сольових розчинів спостерігаються характерні прояви катіонів та аніонів у діапазоні  $< 400 \text{ см}^{-1}$  (наприклад, [154]). За допомогою проведеного аналізу на основі класичного моделювання молекулярної динаміки ці резонанси можна віднести до коливань аніонів і катіонів у їх першій гідратаційній оболонці (англ. *rattling motions*) [55]. Всі спектри лужних металів демонструють два піки в частотних ТГц спектрах від  $30$  до  $200 \text{ см}^{-1}$ , за виключення солі літію [55,155].

У рамках теоретичних підходів була розроблена концепція іон-фосфатної динамічної ґратки, де упорядкування протийонів навколо фосфатних груп остова ДНК розглядається подібно до іонної ґратки. Показано, що іон-фосфатні коливання ДНК у випадку іонів лужних металів спостережні в діапазоні спектра від  $90$  до  $180 \text{ см}^{-1}$ , що залежить від маси іона [127–133].

### 1.3.5 Особливості гідратації іонів лужних металів

Іони лужних металів, знаходячись у водному середовищі, можуть стабілізувати або, навпаки, дестабілізувати сітку водневих зв'язків. У зв'язку з цим розрізняють позитивно гідратовані або структуроутворювачі іони (англ. *structure-making ions*), такі як  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  та негативно гідратовані або структуро-руйнівні іони (англ. *structure-breaking ions*):  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ . Позитивно гідратовані іони стабілізують та впорядковують молекули води навколо себе [101, 160]. Молекули води гідратної оболонки таких іонів більш структуровані в порівнянні з водою в об'ємі. Негативно гідратовані іони, навпаки, порушують впорядкування молекул води навколо себе [101, 160]. Ключовим фактором взаємодії є густина заряду іона, що визначається як відношення заряду до радіуса іону. Іони з високою густиною заряду створюють сильне електростатичне поле, що створює більш ефективне притягання навколишніх молекул води [32]. Варто зазначити, що розподіл катіонів навколо ДНК також суттєво залежить від їх гідратації [33, 123]. Позитивногідратовані іони сильно зв'язують воду, через це вони частіше

локалізуються біля поверхні ДНК та зв'язуються з атомами поверхні через молекули води їх гідратної оболонки [123]. Детальний аналіз організації іонів за допомогою комп'ютерних симуляцій показав, що концентрація іонів  $\text{Li}^+$  є найбільшою біля фосфатних груп ДНК [33]. Це пояснюється особливостями гідrataції та малим розміром іону [93]. Іони  $\text{Na}^+$  переважно локалізовані біля атомів кисню фосфатних груп, але також можуть заходити у внутрішні області подвійної спіралі ДНК [33]. Негативно гідратовані іони, в більшості розташовуються у внутрішніх областях, оскільки вони легко розривають зв'язки з молекулами води їх гідратної оболонки та можуть вільно потрапляти у внутрішні області ДНК [33, 123].

Динамічні та структурні властивості гідратного оточення іонів можна дослідити за допомогою низки експериментальних методів (наприклад [7, 20]) та комп'ютерних симуляцій (наприклад [6, 74, 88, 89]). Для першої координаційної та другої сфери для іонів  $\text{Li}^+$  та  $\text{Na}^+$  координаційне число рівне  $\sim 4$  та  $\sim 6$  молекул води та  $\sim 9$  та  $\sim 12$ , відповідно [74, 161]. Таким чином, товщина гідратної оболонки у випадку  $\text{Li}^+$  та  $\text{Na}^+$  становить  $\sim 4.6$  та  $\sim 4.4$  Å, відповідно [74]. Середній час осідлого життя молекул води першої координаційної сфери оцінений у 2.2 та 1.2 нс для  $\text{Li}^+$  та  $\text{Na}^+$ , відповідно [162]. Біля поверхні ДНК, час осідлого життя молекул води навколо іонів залежить від положення іона вздовж осі подвійної спіралі. Так, за оцінками молекулярної динаміки для  $\text{Na}^+$  часи життя сягають 50 пс у мінорному жолобі ДНК в порівнянні з об'ємом, де часи біля 40 пс [124].

Для негативно гідратованих іонів, для випадку іонів  $\text{K}^+$  координаційне число близьке або рівне 8 молекулам води для першої координаційної сфери [161]. Товщина гідратної оболонки, розрахована з молекулярної динаміки, рівна  $\sim 4.4$  Å [74]. Час осідлого життя молекул води першої координаційної оболонки рівний 0.8 нс. Біля ДНК часи можуть сягати до 9 пс у внутрішніх областях та в об'ємі, за оцінками, біля 6.5 пс [124].

Через більший розмір іона  $\text{Rb}^+$  порівняно з іоном  $\text{K}^+$ , взаємодія іона  $\text{Rb}^+$  з молекулами води гідратної оболонки слабша. Тому дослідження структури розчинів солей рубідію ускладнюються. Деякі роботи показують, що координаційне число молекул води навколо  $\text{Rb}^+$  рівно 6 з товщиною

гідратної оболонки 2.33 Å [161]. В даному випадку виділяють лише першу координаційну сферу.

Відомі дані щодо гідратації іонів  $\text{Cs}^+$  неоднозначні. Іон  $\text{Cs}^+$  є найбільшим серед іонів лужних металів, тому геометрично його координаційне число має бути великим, однак через найменшу густину заряду серед розглянутих катіонів координаційне число має бути малим. Координаційні числа молекул води для іонів  $\text{Cs}^+$ , визначені різними експериментальними методами, лежать в межах від 3 до 9 [161]. Товщина гідратної оболонки, що визначена однією координаційною сферою, становить приблизно 2.2 Å [74].

Таким чином, здатність утворювати другу координаційну сферу чи гідратну оболонку зникає для випадку важких іонів лужних металів, що зумовлено зменшенням густини заряду:  $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}^+$ . Варто також зауважити, що координаційне число у випадку зазначених іонів може коливатися залежно від концентрації самих іонів у зразках. Часи осідлого життя молекул води гідратної оболонки негативно гідратованих іонів біля поверхні ДНК дорівнюють  $\sim 5$  пс. Цей час набагато менший за розрахований час осідлого життя молекул води гідратної оболонки позитивно гідратованих іонів [124].

#### 1.4 Особливості коливальної динаміки ДНК, що проявляються в експериментальних спектрах

Коливальна динаміка подвійної спіралі ДНК активно вивчається як експериментально (наприклад, раманівська [10, 184], інфрачервона [8, 141] спектроскопії тощо), так й за допомогою теоретичних підходів [31, 103, 174, 175, 197]. Для зручності розділимо спектр ДНК на низькочастотний, де відбуваються конформаційні коливання подвійної спіралі, та високочастотний діапазон вище  $500 \text{ cm}^{-1}$ , де спостерігаються внутрішні коливання структурних елементів (коливання хімічних зв'язків).

В низькочастотному діапазоні коливального спектра ДНК спостерігаються коливання подвійної спіралі, що пов'язані зі зміщеннями цілих атомних груп, тобто фосфатних груп, дезоксирибози та нуклеїнових основ. Низькочастотний експериментальний спектр ДНК характеризується високо-

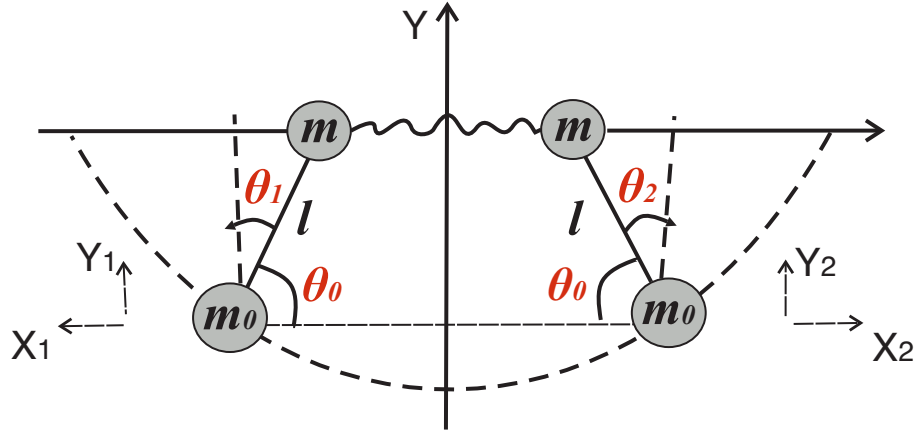


Рис. 1.6: Модель низькочастотних коливань ДНК розвинута С.Н. Волковим і А.М. Косевичем [174]. На рисунку зображена пара нуклеотидів, з'єднаних водневим зв'язком, що лежать в площині, ортогональній осі подвійної спіралі.  $m_0$  і  $m$  позначають маси остова і нуклеозиду, відповідно;  $l$  – зведена довжина нуклеозиду;  $\theta_0$  – рівноважний кут між масою нуклеозиду та остовом;  $\theta_1$  і  $\theta_2$  позначають зміщення маятників-нуклеозидів ланцюга 1 та 2, відповідно.

інтенсивним, низькочастотним піком біля  $20 \text{ см}^{-1}$ , широкою смугою з центром біля  $85 \text{ см}^{-1}$  [82, 170, 172, 184] та модами коливань іонів від 100 до  $200 \text{ см}^{-1}$  [141, 184]. Теорія низькочастотних коливань ДНК була розвинута С.Н. Волковим.

Для опису низькочастотних спектрів ДНК були запропоновані низка аналітичних підходів. Зокрема, детальний опис низькочастотних мод в експериментальних спектрах був наданий С.Н. Волковим і А.М. Косевичем в [174, 175]. Наведемо коротко основні положення моделі Волкова-Косевича. Для опису поперечних коливань структурних елементів подвійної спіралі в моделі макромолекула представлена як подвійний ланцюг мас остова, до яких прикріплені жорсткі фізичні маятники, що моделюють нуклеозиди. Маятники-нуклеозиди здійснюють коливання в площині ортогональній осі подвійної спіралі та з'єднані попарно водневими зв'язками. Кінетична енергія системи в моделі записана як:

$$K = \frac{1}{2} \sum_{n,i} \left[ M \dot{X}_{in} + m(l_0^2 \dot{\Theta}_{in}^2 + 2l_s \dot{\Theta}_{in} \dot{X}_{in}) \right], \quad (1.1)$$

де  $X_n, \Theta_n$  описують зміщення  $n$  маси нуклеозиду ( $m$ ) та маси остова ( $m_0$ )

в моделі від рівноважного положення  $(\Theta_0)$ ;  $i = 1, 2$  позначає номер ланцюга;  $M = m + m_0$  та  $l_s = l \sin \Theta_0$ . Та вираз для потенціальної енергії:

$$U = \frac{1}{2} \sum_{n,i} \left[ \alpha(\delta r_n)^2 + \beta \Theta_{in}^2 + s(\Theta_{in} - \Theta_{i,n-1})^2 + g(X_{in} - X_{i,n-1})^2 + \right. \\ \left. + G(X_{i,n+1} + X_{i,n-1} - 2X_{in})^2 \right]. \quad (1.2)$$

У виразі (1.2),  $\alpha$  – константа взаємодії пари основ,  $(\delta r_n)$  – зміна рівноважної відстані між нуклеозидами в парі. Другий доданок описує коливання маятників навколо остова з силовою константою  $\beta$ . Третій доданок враховує взаємодію між нуклеозидами у стопках з силовою константою  $s$ . Четвертий доданок визначає зміну потенціальної енергії ланцюга при зміщенні основ та остова вздовж осі  $OX$ . Останній доданок – енергія згину ланцюгів з константою згинної жорсткості  $G$ .

Використавши вирази енергії розглянутої системи, можна записати рівняння руху, звідки, використавши розв’язок у формі плоскої хвилі, легко отримати вирази для частот коливань у вигляді:

$$\omega^4(1 - \eta) - \omega^2(\beta_0 + p\alpha_0 + (c^2 + c_0^2)k^2) + \alpha_0\beta_0 + \\ + (\alpha_0c^2 + \beta_0c_0^2 + \alpha c_0 \frac{l_s}{l^2} \frac{m}{M})k^2 + c_0^2c^2k^4 = 0, \quad (1.3)$$

$$\omega^4(1 - \eta) - \omega^2(\beta_0 + c^2k^2) + \beta_0^2k^2 + c^2c_0^2k^4 = 0. \quad (1.4)$$

Рівняння (1.3) описує симетричні коливання, коли (1.4) – асиметричні. У виразах  $\alpha_0 = \frac{2\alpha}{M}$ ,  $\beta_0 = \frac{\beta}{ml^2}$ ,  $c^2 = \frac{sh^2}{ml^2}$  та  $c_0^2 = \frac{gh^2}{M}$ ,  $\eta = \sin \Theta_0 \frac{m}{M}$ ,  $p = 1 - \sin^2 \Theta_0(1 - \frac{m_0}{m})$ .  $k$  – хвильовий вектор та  $h$  – відстань між нуклеотидами в стопці.

Відповідно до аналізу, запропонованого С.Н. Волковим і А.М. Косевичем, мода біля  $20 \text{ см}^{-1}$  інтерпретується як коливання остова ДНК, тоді як широка смуга біля  $85 \text{ см}^{-1}$  характеризує коливання Н-зв’язків в парах основ, де виділено декілька мод із частотами 60, 80, 100 та  $120 \text{ см}^{-1}$ . Пізніше в роботах [127–131, 133] на основі описаної вище моделі була розглянута ДНК з різними іонами лужних металів. Виявлено нові моди в низькочастотних спектрах



ДНК від  $100 - 200 \text{ см}^{-1}$ , що пов'язані з коливаннями протийонів відносно фосфатних груп остова подвійної спіралі (іон-фосфатні коливання).

Високочастотний коливальний спектр ДНК, згідно з експериментальними даними, можна розділити на декілька частин, де спостерігаються моди, що характеризують коливання різних структурних елементів подвійної спіралі. Область спектра від  $800$  до  $1300 \text{ см}^{-1}$  пов'язана з коливаннями остова, де можна виокремити характерні конформаційні маркери *B*-ДНК. Дані моди спостережні з частотою  $\sim 830$  та  $1093 \text{ см}^{-1}$ , що характеризують  $\text{O-P-O}$  розтяг та симетричний розтяг  $\text{PO}_2^-$  [8, 10, 142, 157, 168, 169]. Моди ножичних коливань  $2'\text{CH}_2$  та симетричний розтяг  $\text{PO}_2^-$  спостережні при  $1420$  та  $1237 \text{ см}^{-1}$  [8, 10, 142, 157, 168]. Коливання подвійних зв'язків основ ДНК у площині макромолекули спостережні в діапазоні спектра  $1300-1800 \text{ см}^{-1}$  [8, 10, 142, 157, 168, 169]. У діапазоні  $< 800 \text{ см}^{-1}$  спостерігаються моди пов'язані з коливаннями основ (англ. *ring breathing*) з частотами  $680, 730, 750, 734 \text{ см}^{-1}$ , що відповідають коливанням гуаніну, аденіну, тиміну, цитозину, відповідно.

Характер коливальних мод в експериментальних спектрах нуклеїнових кислот визначають експериментально шляхом порівняння з простими молекулами, варіювання нуклеотидного складу, зміни в спектрах при додаванні  $\text{D}_2\text{O}$ , варіювання рН [8]. Крім того, для описання коливальних спектрів запропоновані теоретичні та обчислювальні методи (наприклад, [60, 84, 85]).

## 1.5 Метод класичної молекулярної динаміки в застосуванні для дослідження динаміки іон-гідратної оболонки ДНК

Одним із підходів для вивчення еволюції молекулярних систем у часі, зокрема системи з ДНК, є метод атомістичної молекулярної динаміки (МД), який дозволяє детально представити систему шляхом явного розгляду всіх атомів та їх взаємодій. Детальний опис методу молекулярної динаміки можна знайти в літературі, наприклад [113, 153]. Даний метод ґрунтується на механіці Ньютона, де для системи з  $N$  взаємодіючих частинок рівняння руху для  $i$ -тої частинки можна подати у вигляді:



$$F_i = m_i \frac{\partial^2 \mathbf{r}_i}{\partial t^2}, \quad F_i = -\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} U(\mathbf{r}_i), \quad (1.5)$$

де  $m_i$  - маса  $i$ -тої частинки,  $r_i$  - координати  $i$ -тої частинки та  $F_i$ - сила, що діє на частинку,  $U(\mathbf{r})_i$  - потенціальна енергія та  $i \in (1 \dots N)$ .

Система диференціальних рівнянь руху частинок системи інтегрується на кожному часовому кроці ( $\Delta t$ ). Для чисельного інтегрування рівнянь руху та моделювання динаміки молекулярної системи потрібні ефективні алгоритми. Одним із широко використовуваних методів інтегрування рівнянь руху є алгоритм Верле, де положення та швидкість на кроці  $t + \Delta t$  можна розрахувати:

$$\mathbf{r}(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}(t) - \mathbf{r}(t - \Delta t) + \mathbf{a}(t)\Delta t^2 + \mathcal{O}(\Delta t^4); \quad (1.6)$$

$$\mathbf{v}(t + \Delta t) = \frac{\mathbf{r}(t + \Delta t) - \mathbf{r}(t)}{\Delta t} + \mathcal{O}(\Delta t). \quad (1.7)$$

Дані алгоритми імплементовані в програмні пакети (наприклад, NAMD [137], GROMACS [1], AMBER [24] та інші), за допомогою яких можна моделювати молекулярні системи методом МД.

Важливим для виконання МД моделювання є визначення  $U(r)$ . В даному методі взаємодії між атомами визначаються потенціалами взаємодій. Набір таких параметрів для різних типів атомів, що формують досліджувану систему, називають силовим полем. Енергія парних взаємодій між атомами системи в загальному вигляді може бути представлена як:

$$U(\mathbf{r}) = U_{bonds}(\mathbf{r}) + U_{nonbonded}(\mathbf{r}), \quad (1.8)$$

де перший доданок визначає ковалентні взаємодії, а другий описує нековалентні взаємодії. Вираз (1.8) можна розписати як показано в [95]:

$$\begin{aligned}
U(\mathbf{r}) = & \sum_{bonds} k_b(b - b_0)^2 + \sum_{angels} k_\theta(\theta - \theta_0)^2 + \sum_{dihedrals} k_\chi(1 + \cos(n\chi - \delta)) + \\
& + \sum_{UB} k_{UB}(s - s_0)^2 + \sum_{impropers} k_{imp}(\phi - \phi_0)^2 + \\
& + \sum_{nonbonded} \epsilon_{ij} \left( \frac{R_{min_{ij}}^{12}}{(r_{ij})^{12}} - \frac{R_{max_{ij}}^6}{(r_{ij})^6} \right) + \frac{q_i q_j}{\epsilon r_{ij}}.
\end{aligned} \tag{1.9}$$

У рівнянні (1.9) перший доданок описує зміну енергії хімічних зв'язків при зміні їх довжини з силовою константою  $k_b$  та  $(b - b_0)$  - зміна довжини зв'язку. Другий доданок визначає зміну валентного кута ( $\theta$ ) з силовою сталою  $k_\theta$ . Третій доданок описує енергію торсійних кутів ( $\chi$ ) з константою  $k_\chi$  та  $n$  - період (число мінімумів енергії за один повний цикл). Четвертий доданок описує взаємодію між атомами на відстані двох ковалентних зв'язків з силовою константою  $k_{UB}$  та  $(s - s_0)$  це зміна відстані між атомами. П'ятий доданок описує невластне кручення структурних елементів з константою  $k_{imp}$ . Останні два доданки визначають взаємодії Ван дер Ваальса та Кулона. Ван дер ваальсівські взаємодії найчастіше описують у вигляді потенціалу Леннарда-Джонса. Тут  $R_{min_{ij}}$ ,  $R_{max_{ij}}$  та  $\epsilon_{ij}$  визначають взаємодію та  $r_{ij}$  - відстань між атомами  $i$  та  $j$ . Доданок електростатичних взаємодій містить  $q_i, q_j$  - парціальні заряди атомів  $i$  та  $j$ ,  $r_{ij}$  - відстань між атомами  $i$  та  $j$  та  $\epsilon$  - діелектрична проникність.

Варто зауважити, що немає універсального запису доданків рівняння (1.8). Для випадку різних пакетів силових полів доданки  $U_{bonds}(\mathbf{r})$  та  $U_{nonbonded}(\mathbf{r})$  можуть бути записані у різних формах. Параметризація силових полів передбачає підгонку функцій потенціальної енергії до експериментальних даних і квантово-механічних розрахунків. Найчастіше використовують силові поля CHARMM (наприклад [41, 62]), GROMOS (наприклад [117]), AMBER (наприклад [30, 138]) та OPLS (наприклад [145]). Для симуляцій з ДНК найкраще зарекомендували себе пакети CHARMM та AMBER, які також були використані в нашій роботі.

Для отримання результатів, близьких до реального експерименту, моделювання систем проводиться при постійних макроскопічних параметрах, таких як температура, тиск, об'єм, кількість частинок та енергія системи. Ці величини не контролюються функцією  $U(r)$ . Для збереження цих термодинамічних величин моделювання має бути проведено в конкретних статистичних ансамблях (NVE, NVT, NPT,  $\mu$ VT). Також важливим є визначення початкових і граничних умов, які використовуються для розв'язання рівнянь руху.

Для уникнення так званих ефектів граничного розміру системи використовують періодичні граничні умови (англ. *periodic boundary conditions*), що дозволяє зробити досліджувану систему квазі-нескінченною та наближено відтворювати властивості об'єму. Принцип періодичних граничних умов полягає в створенні нескінченної кількості образів навколо реальної системи моделювання в усіх напрямках. Якщо частинка виходить з реального боксу симуляції, вона з'являється з іншої сторони боксу з тією ж швидкістю. Частинки реальної системи можуть взаємодіяти з образами, що враховується в розрахунках взаємодій в системі.

## Підсумки розділу

Молекули води та протийони лужних металів відіграють важливу роль у регулюванні хімічних процесів у біологічних системах. Незважаючи на те, що починаючи з перших досліджень ДНК був помічений зв'язок між конформацією ДНК та розчином (вода та іони) в зразку, дослідження ролі гідратації почало розвиватися лише з появою сучасних експериментальних методів. Це дало змогу зрозуміти, що іон-гідратна оболонка відіграє вирішальну роль у функціонуванні макромолекули ДНК. Окрім поліморфізму, існує ряд питань, відповідь на які можна отримати лише розуміючи фізичні процеси взаємодії між ДНК та оточуючим її водно-іонним середовищем.

Молекули води та протийони формують навколо ДНК іон-гідратну оболонку товщиною  $\sim 15$  Å. Гідратна оболонка неоднорідна, що відображається на її структурних і динамічних властивостях. Найбільш упорядковані молекули води та іони лужних металів знаходяться у внутрішніх областях ДНК. Більше того, упорядкування та динаміка гідратації регулюються послідовністю нуклеотидів ДНК. Жолоби гідратовані складним чином, включаючи гідратний хребет в мінорному жолобі подвійної спіралі. Тут динаміка молекул води помітно сповільнюється в порівнянні з зовнішнім регіоном та особливо об'ємом.

Так само, динаміка протийонів, що знаходяться біля поверхні ДНК, характеризується довгими часами осідлого життя в порівнянні з тими, що вільно змінюють своє положення в межах шару конденсації. Залежно від типу іону та характеру його гідратації варіюються сайти взаємодій з ДНК. Показано, що молекули води гідратного хребта можуть бути заміщені деякими протийонами лужних металів, що не порушує структуру утворення. Варто зауважити, що характер гідратації іонів (позитивно чи негативно гідратовані іони) має суттєвий вплив на впорядкування та динаміку молекул

води гідратної оболонки подвійної спіралі, що, своєю чергою, впливає на функціонування ДНК.

На сьогодні добре відомо, що динаміка ДНК та її іон-гідратної оболонки пов'язані, і це є вирішальним для біологічних функцій макромолекули. Було помічено, що іон-гідратне оточення грає важливу роль у процесах взаємодії ДНК з біологічно активними молекулами, що є вирішальним для, наприклад, механізмів транскрипції, білково-нуклеїнового розпізнавання. Динаміка складових такої складної системи активно вивчається в рамках часів осідлого життя, переорієнтацій, стрибків та коливань. Однак все ще саме коливальна динаміка молекул води та протийонів металів навколо ДНК вивчена недостатньо, хоча існує низка результатів, що описують коливання розчинів.

В даній дисертаційній роботі головною метою є описати коливальну динаміку іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК. Для цього у *Розділі 2* нами побудована аналітична модель для розрахунку частот трансляційних коливань молекул води, що локалізовані в мінорному жолобі ДНК. У *Розділі 3*, за допомогою методу атомістичної молекулярної динаміки було отримано спектри густини коливальних станів для молекул води гідратної оболонки ДНК, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі (головний та мінорний жолоби, фосфатні групи, зовнішня гідратна оболонка). У *Розділі 4*, за допомогою методу атомістичної молекулярної динаміки проаналізовано коливальну динаміку окремих елементів системи ДНК-протийони-вода на базі підходу кореляцій дипольних моментів атомів системи. Для оцінки впливу ДНК на коливальну динаміку протийонів лужних металів ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ), були розраховані спектри густини коливальних станів для іонів у різних областях подвійної спіралі та в об'ємі. Додатково ми дослідили динаміку молекул води гідратної оболонки протийонів з різним типом гідrataції.

## Розділ 2

### Низькочастотні коливання молекул води в мінорному жолобі ДНК

Структурні та динамічні властивості води активно досліджують протягом декад, в тому числі й у випадку систем з ДНК. Однак питання коливальної динаміки все ще залишається відкритим і потребує глибшого аналізу. Охарактеризувати динаміку системи ДНК-вода можна за допомогою коливальних спектрів, що містять маркерні коливальні моди ДНК та молекул води. Як було показано у попередньому розділі, коливання молекул води та ДНК лежать в одному частотному діапазоні. Експериментальними методами доволі складно виділити моди коливань молекул води, що безпосередньо взаємодіють з ДНК, оскільки зазвичай експериментальні зразки містять велику кількість об'ємної води (приблизно 2000 молекул води на нуклеотид (наприклад, [141])). Тому для вивчення коливальної динаміки молекул води іон-гідратної оболонки та виокремлення коливальних мод в експериментальних спектрах ДНК потрібно провести додатковий аналіз. Для проведення такого аналізу необхідно розробити нові моделі, які будуть враховувати особливості структури ДНК та її гідратної оболонки.

В даному розділі, для дослідження коливальної динаміки молекул води як цілих, що локалізовані в мінорному жолобі ДНК, запропонована теоретична модель. Модель була побудована на базі раніше запропонованого підходу для опису конформаційних коливань ДНК, розвинутого С.Н. Волковим [174, 175], описаного у підрозділі 1.4. За допомогою запропонованого авторами підходу частоти трансляційних коливань молекул води у мінорному жолобі подвійної спіралі ДНК можуть бути розраховані аналітично. Результати, представлені у даному розділі, описані в статті автора дисертації *European Physical Journal E* (Q3) [19] та доповідалися на конференціях [1, 2, 4] і семінарах інституту [1, 2].

## 2.1 Побудова моделі для визначення коливань молекул води в мінорному жолобі ДНК

В моделі подвійна спіраль ДНК представлена як два тяжі остова, до яких прикріплені нуклеозиди. Для того, аби було можливо одержати аналітичні розв'язки, фосфатні групи ДНК були зафіксовані та моделювалися у вигляді жорстких стінок. В цьому випадку врахування коливань остова ДНК не є суттєвим, оскільки вони мають малий вплив на коливання молекул води, що буде показано далі (підрозділ 2.4). Нуклеозиди моделюються у вигляді фізичних маятників, що можуть здійснювати коливання як єдина маса навколо остова у площині ортогональній осі подвійної спіралі. Такий розгляд конформаційної динаміки ДНК відповідає підходу моделі чотирьох мас С.Н. Волкова [174, 175]. Вважатимемо, що конформація дезоксирибози не змінюється та відповідає C2'-endo, характерній для B-форми ДНК. Точкою підвісу маятників-нуклеозидів до остова обраний атом C3' дезоксирибози. Фізичні маятники характеризуються зведеною довжиною  $\ell$  та масою  $M$ . Фізичні маятники протилежних тяжів ДНК з'єднані між собою пружинами, що моделюють водневі зв'язки в комплементарних парах основ. Молекули води в гідратному хребті мінорного жолоба представлені у вигляді точкових мас  $m$ , що з'єднують маятники нуклеозиди протилежних тяжів ДНК. Нуклеозиди, що утворюють зв'язок з молекулою води, формують мономерну ланку моделі. Ланцюг мономерних ланок зображений на Рис.2.1а. Підкреслимо, що в даній роботі молекули води в гідратному хребті мінорного жолоба ДНК представлені у вигляді точкових мас, тому орієнтація атомів гідрогену явно не враховувалась. Положення молекул води в моделі відповідає структурі гідратного хребта відповідно до відомих експериментальних даних [166] та схематично показана на Рис. 1.3, Розділ 1.

На Рис.2.1б показані дві комплементарні пари нуклеотидів, що лежать у площині, ортогональній осі подвійної спіралі ДНК. Вісь  $OZ$  напрямлена вздовж осі подвійної спіралі. Вісь  $OY$  направлена в сторону великого жолоба. Вісь  $OX$  ортогональна до площини  $YOZ$ . Вісь  $OX$  визначає додатні зміщення нуклеозидів в обох напрямках. Рівноважне положення нуклеозидів відносно

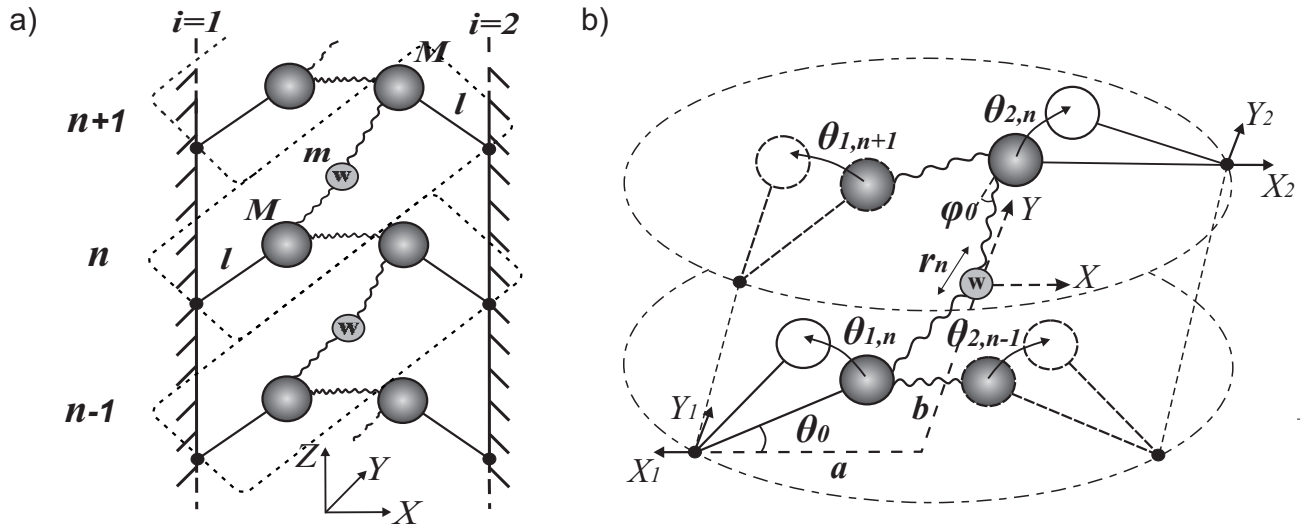


Рис. 2.1: Коливальна модель молекул води в мінорному жолобі ДНК. а) Ланцюг мономерних ланок. Два нуклеотиди паралельних тяжів ДНК, що утворюють водневі зв'язки з однією молекулою води, формують мономерну ланку моделі. Мономерні ланки виділені пунктиром.  $\ell$  — зведена довжина фізичного маятника;  $M$  і  $m$  — маси нуклеозиду і молекули води, відповідно;  $i$  та  $n$  визначають номер мономерної ланки та ланцюга подвійної спіралі, відповідно. б) Дві пари комплементарних основ у площині, ортогональній осі подвійної спіралі. Нуклеотиди, зв'язані з молекулою води, визначають мономерну ланку моделі. Молекула води поміщена в центр системи координат.  $\phi_0$  — рівноважний кут між масою нуклеозиду та масою молекули води.  $\theta_0$  — рівноважний кут між масою нуклеозиду та остовом;  $\theta_{i,n}$  і  $r_n$  — координати нуклеозидів та води в моделі, відповідно. Стрілки визначають напрямки додатних зміщень.  $a$  і  $b$  — відстані від центру системи координат до точки підвісу (атом  $C'_3$  дезоксирибози) маси нуклеозиду по осі  $OX$  та  $OY$ , відповідно.



остова характеризується кутом  $\theta_0$ . Зміщення фізичних маятників відносно фосфатних груп задається кутом  $\theta_{i,n}$ . де  $n$  нумерує мономерні ланки в моделі ( $n = 0, \pm 1, \pm 2, \dots \pm N$ ) та  $i$  нумерує ланцюг ДНК ( $i = 1, 2$ ). Положення молекули води в моделі характеризується параметрами  $a$  та  $b$ , що відповідають відстані від центру координат системи до точки підвісу маси нуклеозиду вздовж осі  $OX$  та  $OY$ , відповідно. Молекула води розташована під рівноважним кутом  $\phi_0$  відносно нуклеозидів, з якими формує водневі зв'язки. Зміщення маси молекули води від її рівноважного положення в мономерній ланці характеризується параметром  $r_n$ . Таким чином координати зміщень можна записати у вигляді:

$$X_{i,n} = a - \ell \cos(\theta_0 + \theta_{i,n}); \quad (2.1)$$

$$Y_{i,n} = \ell \sin(\theta_0 + \theta_{i,n}) - b; \quad (2.2)$$

$$u_{x,n} = r_n \cos \phi_0; \quad (2.3)$$

$$u_{y,n} = r_n \sin \phi_0. \quad (2.4)$$

$X_{i,n}$  та  $Y_{i,n}$  – координатати зміщень маятників нуклеозидів взовж осі  $OX$  та  $OY$ , відповідно.  $u_{x,n}$  та  $u_{y,n}$  – координати зміщень молекули води у мономерній ланці.

У моделі нуклеїнові основи різних типів (аденін, тимін, цитозин, гуанін) характеризуються усередненими параметрами  $\ell$ ,  $M$ ,  $\theta_0$ . Параметри, що задають положення води  $\phi_0$ ,  $a$ ,  $b$  були розраховані, враховуючи параметри подвійної спіралі ДНК (дивитись підрозділ 2.2).

### 2.1.1 Енергія коливань структурних елементів моделі

Енергія системи може бути записана у вигляді:

$$E = \sum_n [K_n + U_n + U_{n-1}], \quad (2.5)$$

де  $K_n$  – кінетична енергія взаємодії структурних елементів мономерної ланки  $n$ ;  $U_n$  та  $U_{n-1}$  – потенціальна енергія, де  $U_{n-1}$  описує взаємодію

між основами в комплементарних парах та вздовж осі подвійної спіралі, відповідно.

В моделі ми розглядаємо конформаційні коливання ДНК, що відбуваються в рамках однієї конформації подвійної спіралі. За такої умови врахуємо, що зміщення мас малі. Вираз для кінетичної енергії коливань системи можна записати наступним чином:

$$K_n = \frac{1}{2} \left[ \sum_{i=1}^2 M(\ell \dot{\theta}_{i,n})^2 + m \dot{r}_n^2 \right]. \quad (2.6)$$

Використаємо гармонічне наближення та запишемо потенціальну енергію взаємодії в мономерній ланці моделі:

$$U_n = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^2 \left[ \beta \theta_{i,n}^2 + k(\delta R_{w\ i,n})^2 \right], \quad (2.7)$$

де  $\beta_0$  – силова константа коливань маятників нуклеозидів навколо остова в площині ортогональній подвійній спіралі без врахування взаємодії з нуклеозидами вздовж ланцюга ДНК (константа коливань нуклеозидів).  $k$  – силова константа взаємодії молекули води та нуклеозидів (константа коливань води).  $R_{w\ i,n}$  – зміна довжини водневих зв'язків у зв'язаній водою парі.

$\delta R_{w\ i,n}$  можна розрахувати, використавши рівняння (2.1)–(2.4) для координат зміщень структурних елементів. Нагадаємо, що ми розглядаємо малі коливання в системі, та вісь  $OX$  спрямована в додатньому напрямку для зміщень нуклеозидів. Розрахуємо відстань  $\delta R_{w\ i,n}$  між молекулою води та нуклеїновою основою першого та другого тяжу ДНК ( $i = 1, 2$ ):

$$\begin{aligned} \delta R_{w\ i,n} = & \sqrt{(a - \ell \cos(\theta_0 + \theta_{i,n}) + r_n \cos \phi_0)^2 \pm (\ell \sin(\theta_0 + \theta_{i,n}) - b - r_n \sin \phi_0)^2} - \\ & - R_0 = R_0 \left( 1 + \frac{1}{R_0^2} (a\ell \sin \theta_0 \theta_{i,n} + ar_n \cos \phi_0 - r_n \ell \cos(\theta_0 - \phi_0) - \right. \\ & \left. - b\ell \cos \theta_0 \theta_{i,n} + br_n \sin \phi_0) \right)^{1/2} - R_0, \end{aligned} \quad (2.8)$$

$R_0$  – рівноважна відстань між центрами мас води і нуклеозидом, та  $R_0 = a^2 + b^2 + \ell^2 - 2(a\ell_b + b\ell_a)$ .  $\ell_a = \ell \sin \theta_0$ ,  $\ell_b = \ell \cos \theta_0$ . В результаті отримуємо:

$$\delta R_{w\ i,n} \approx \theta_{i,n} C_1 + r_n C_2, \quad (2.9)$$

$$\text{де } C_1 = \frac{(a \sin \theta_0 - b \cos \theta_0)}{R_0}, C_2 = \frac{(a \cos \phi_0 + b \sin \phi_0 - \ell \cos(\theta_0 - \phi_0))}{R_0}. \quad (2.10)$$

Остаточно перепишемо рівняння (2.7) для потенціальної енергії коливань структурних елементів мономерної ланки моделі у вигляді:

$$U_n = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^2 \left[ \beta \theta_{i,n}^2 + k(\theta_{i,n} \ell C_1 + r_n C_2)^2 \right]. \quad (2.11)$$

Потенціальна енергія зміщень в комплементарних парах основ та енергія взаємодій вздовж ланцюга ДНК ( $U_{n-1}$ ) може бути записана як:

$$U_{n-1} = \frac{1}{2} \left[ \alpha (\delta R_{HB\ i,n})^2 + \sum_{i=1}^2 g (\theta_{i,n} - \theta_{i,n-1})^2 \right], \quad (2.12)$$

де  $\alpha$  – силова константа коливань водневих зв'язків у комплементарних парах основ (константа розтягу водневих зв'язків),  $g$  – силова константа стопкових взаємодій вздовж ланцюга ДНК.  $\delta R_{HB\ i,n}$  – зміна довжини водневих зв'язків в комплементарних парах.  $\delta R_{HB\ i,n}$  можна записати як:

$$\delta R_{HB\ i,n} \approx \ell_a (\theta_{1,n} + \theta_{2,n-1}). \quad (2.13)$$

Таким чином, маючи енергію системи можемо отримати далі рівняння руху досліджуваної системи.

### 2.1.2 Рівняння руху

Використаємо отримані вирази для кінетичної енергії системи (2.6) та вирази (2.11), (2.12) для потенціальної енергії системи для запису рівнянь руху у формі Лагранжа, яке для нашої системи буде виглядати як  $\frac{d}{dt} \frac{\partial K}{\partial \dot{q}} + \frac{\partial U}{\partial q} =$

0. В результаті отримаємо наступні рівняння руху:

$$\left\{ \begin{array}{l} M\ell^2\ddot{\theta}_{1,n} + \beta\theta_{1,n} + \alpha\ell_a^2(\theta_{1,n} + \theta_{2,n-1}) + \\ + g(\theta_{1,n-1} - 2\theta_{1,n} + \theta_{1,n+1}) + k\ell C_1(\theta_{1,n}\ell C_1 + r_n C_2) = 0; \\ \\ M\ell^2\ddot{\theta}_{2,n} + \beta\theta_{2,n} + \alpha\ell_a^2(\theta_{1,n+1} + \theta_{2,n}) + \\ + g(\theta_{2,n-1} - 2\theta_{2,n} + \theta_{2,n+1}) + k\ell C_1(\theta_{2,n}\ell C_1 + r_n C_2) = 0; \\ \\ m\ddot{r}_n + kC_2(\theta_{1,n}\ell C_1 + r_n C_2) + kC_2(\theta_{2,n}\ell C_1 + r_n C_2) = 0. \end{array} \right. \quad (2.14)$$

Ми отримали систему диференціальних рівнянь другого порядку, розв'язок яких може бути знайдений у формі:

$$\theta_{i,n} = \tilde{\theta}_i e^{i(\omega t - \varkappa n)}, r_n = \tilde{r} e^{i(\omega t - \varkappa n)}, \quad (2.15)$$

де  $\tilde{\theta}$  та  $\tilde{r}$  – амплітуди коливань маятників нуклеозидів та молекул води, відповідно.  $\varkappa$  – проекція хвильового вектора на вісь  $OZ$ .

В даній роботі особливий інтерес для нас представляють моди, що є спостережувані в коливальних спектрах ДНК. Експериментально можна виявити ті коливання, що взаємодіють зі світловою хвилею, тобто коливання оптичного типу. Використаємо тут довгохвильове наближення ( $\varkappa \rightarrow 0$ ) та перепишемо систему рівнянь (2.14) підставивши розв'язок у вигляді (2.15) :

$$\left\{ \begin{array}{l} -M\ell^2\tilde{\theta}_1\omega^2 + \beta\theta_1 + \alpha\ell_a^2(\tilde{\theta}_1 + \tilde{\theta}_2) + k\ell C_1(\tilde{\theta}_1\ell C_1 + \tilde{r}C_2) = 0; \\ \\ -M\ell^2\tilde{\theta}_2 + \beta\theta_2 + \alpha\ell_a^2(\tilde{\theta}_1 + \tilde{\theta}_2) + k\ell C_1(\tilde{\theta}_2\ell C_1 + \tilde{r}C_2) = 0; \\ \\ -m\tilde{r} + kC_2(\tilde{\theta}_1\ell C_1 + \tilde{r}C_2) + kC_2(\tilde{\theta}_2\ell C_1 + \tilde{r}C_2) = 0. \end{array} \right. \quad (2.16)$$

Для спрощення системи рівнянь врахуємо:

$$\tilde{\theta}_1 + \tilde{\theta}_2 = \tilde{\theta}, \quad \tilde{\theta}_1 - \tilde{\theta}_2 = \tilde{\xi}. \quad (2.17)$$

В результаті заміни змінних, система розщеплюється на систему рівнянь з невідомим  $\tilde{\theta}$  та  $\tilde{r}$ , а також рівняння для  $\tilde{\xi}$ :

$$\begin{cases} \tilde{\theta} \ell \left( \omega^2 - \beta_0 - 2\alpha_0 \sin^2 \theta_0 - k_0 \frac{C_1^2 m}{M} \right) - k_0 \frac{2C_1 C_2 m}{M} \tilde{r} = 0; \\ -\tilde{\theta} \ell k_0 C_1 C_2 + (\omega^2 - 2k_0 C_2^2) \tilde{r} = 0. \end{cases} \quad (2.18)$$

$$\tilde{\xi} \left( \omega^2 - \beta_0 - k_0 \frac{C_1^2 m}{M} \right) = 0, \quad (2.19)$$

де  $\alpha_0 = \alpha/M$ ,  $\beta_0 = \beta/M\ell^2$ ,  $k_0 = k/m$ .

Система зв'язаних рівнянь (2.18) характеризує симетричні довгохвильові коливання, в той час, як рівняння (2.19) описує асиметричні довгохвильові коливання структурних складових моделі.

### 2.1.3 Частоти довгохвильових коливань

Система рівнянь (2.18) має нетривіальний розв'язок в тому випадку, якщо детермінант буде рівний нулю. Розв'язок матиме наступний вигляд:

$$\omega^4 - \omega^2 \left( \beta_0 + 2\alpha \sin^2 \theta_0 + k_0 (2C_2^2 + C_1^2 \frac{m}{M}) \right) + 2k_0 C_2^2 (\beta_0 + 2\alpha_0 \sin^2 \theta_0) = 0. \quad (2.20)$$

З виразу (2.19) отримаємо рівняння для частот коливань у вигляді:

$$\omega^2 - \beta_0 - k_0 C_1^2 \frac{m}{M} = 0. \quad (2.21)$$

Запишемо рішення рівнянь (2.20), (2.21) у вигляді :

$$\omega_{W,H}^2 = \frac{1}{2} \left\{ \beta_0 + 2\alpha_0 \sin^2 \theta_0 + k_0(2C_2^2 + C_1^2 \frac{m}{M}) \pm \left[ (\beta_0 + 2\alpha_0 \sin^2 \theta_0 + k_0(2C_2^2 + C_1^2 \frac{m}{M}))^2 - 8k_0C_2^2(\beta_0 + 2\alpha_0 \sin^2 \theta_0) \right]^{1/2} \right\}. \quad (2.22)$$

$$\omega_N^2 = \beta_0 + k_0C_1^2 \frac{m}{M}. \quad (2.23)$$

Досліджувана система характеризується трьома нормальними модами. Для аналізу отриманих мод, візьмемо до уваги, що співвідношення  $m/M \ll 1$ . В даному наближенні отримаємо рівняння мод коливань у явному вигляді:

$$\omega_W^2 \approx 2k_0C_2^2, \quad (2.24)$$

$$\omega_H^2 \approx \beta_0 + 2\alpha_0 \sin \theta_0, \quad (2.25)$$

$$\omega_N^2 \approx \beta_0. \quad (2.26)$$

З отриманих рівнянь (2.24) та (2.26) можна помітити, що мода коливань явно залежить від силової константи коливань молекул води та нуклеозидів, відповідно. Охарактеризуємо  $\omega_W$  як моду коливань молекул води та  $\omega_N$  як моду коливань маятників нуклеозидів. З рівняння (2.25), мода  $\omega_H$  описує коливання водневих зв'язків у комплементарних парах основ, оскільки залежить від двох силових констант: константи коливань нуклеозидів та розтягу водневих зв'язків у парах нуклеотидів.

#### 2.1.4 Амплітуди коливань

Для опису характеру коливань молекул води та ДНК, були розраховані амплітуди на основі методу запропонованого в роботі [174, 175]. Використовуючи рівняння (2.11), (2.12) та (2.15) отримаємо:

$$U = \frac{1}{2} e^{2i\omega t} \left( \alpha \ell_a (\tilde{\theta}_1 + \tilde{\theta}_2)^2 + \beta (\tilde{\theta}_1^2 + \tilde{\theta}_2^2) + k(\tilde{\theta}_1 \ell_a C_1 + \tilde{r} C_2)^2 + k(\tilde{\theta}_2 \ell_a C_1 + \tilde{r} C_2)^2 \right) \quad (2.27)$$

Усереднимо вираз (2.27) за часом та врахуємо, що за гіпотезою Больцмана середня енергія на одну ступінь вільності рівна  $\langle U \rangle = k_B T/2$  [2]. Тут  $T$  – температура та  $k_B$  – стала Больцмана. Виразимо  $\tilde{\theta}_1$  та  $\tilde{\theta}_2$  через змінні  $\tilde{\theta}$  та  $\tilde{\xi}$ :

$$\tilde{\theta}_1 = \frac{\tilde{\theta} + \tilde{\xi}}{2} \text{ та } \tilde{\theta}_2 = \frac{\tilde{\theta} - \tilde{\xi}}{2} \quad (2.28)$$

Тоді вираз для усередненої енергії можна представити у вигляді:

$$\langle U \rangle = \frac{1}{8} [U^+ + U^-], \quad (2.29)$$

де

$$U^+ = 2\alpha\ell_a^2\tilde{\theta}^2 + \beta\tilde{\theta}^2 + k \left( \tilde{\theta}\ell C_1 + 2\tilde{r}C_2 \right)^2, \quad (29a)$$

$$U^- = \beta\tilde{\xi}^2 + k \left( \tilde{\xi}\ell C_1 \right)^2. \quad (29б)$$

Використаємо рівняння (2.29) та знайдемо амплітуду коливань молекул води:

$$\tilde{r} = 2\sqrt{\frac{k_B T}{U_{\tilde{r}}^+}}, \quad (2.30)$$

де

$$U_{\tilde{r}}^+ = 2\alpha \sin^2 \theta_0 \left( \frac{\tilde{\theta}\ell}{\tilde{r}} \right)^2 + \frac{\beta}{\ell^2} \left( \frac{\tilde{\theta}\ell}{\tilde{r}} \right)^2 + k \left( \frac{\tilde{\theta}\ell}{\tilde{r}} C_1 + 2C_2 \right)^2.$$

Із системи рівнянь (2.18) можемо отримати співвідношення амплітуд коливань молекул води та фізичних маятників:

$$\frac{\tilde{\theta}\ell}{\tilde{r}} = \frac{2k_0 C_1 C_2 \frac{m}{M}}{\omega^2 - \beta_0 - 2\alpha_0 \sin^2 \theta_0 - k_0 C_1^2 \frac{m}{M}}. \quad (2.31)$$

З отриманих виразів видно, що для розрахунку значень частот та амплітуд коливань ДНК та води, важливо правильно розрахувати геометричні параметри та силові константи.

## 2.2 Параметри моделі

Для розрахунку частот та амплітуд коливань структурних елементів ДНК та молекул води мають бути розраховані геометричні параметри ( $\theta_0, \ell, \phi_0, b, a, M$  та  $m$ ) та силові константи ( $\alpha, \beta, k$ ). Параметри, пов'язані з подвійною спіраллю ДНК ( $\theta_0, \ell, M$ ) та силові константи  $\alpha, \beta$  були отримані раніше в роботах [174, 175]. Силова константа  $\alpha$ , що описує розтяг водневих зв'язків в комплементарних парах рівна 80 ккал/моль·Å<sup>2</sup>. Силова константа  $\beta$ , що описує коливання маятників нуклеозидів рівна 40 ккал/моль. Значення рівноважного кута  $\theta_0$  та зведеної довжини  $\ell$  дорівнюють 28° та 4.9 Å, відповідно. Середнє значення маси  $M$  нуклеозидів (А, Т, G та С) рівне 199 а.о.м.

Параметри, що задають положення молекули води в мономерній ланці моделі, та силова константа зв'язку  $k$  були розраховані окремо в представлений дисертаційній роботі. Для визначення геометричних параметрів ( $\phi_0, a, b$ ), були використані відомі дані рентгеноструктурного аналізу В-ДНК [166]. Розрахунки проводилися з використанням програмного пакета VMD [68].

Введені у модель параметри  $a$  та  $b$  визначають відстань від центра координат (в який покладено масу  $m$  молекули води) до атома С<sub>3'</sub> дезоксирибози (точка підвісу нуклеозидів). Для чисельного розрахунку параметра  $b$  (відстань по осі  $OY$ ) припустимо, що молекула води лежить приблизно посередині між нуклеотидами у стопці, що дорівнює 1.7 Å. Для визначення параметра  $a$  (відстань по осі  $OX$ ) розрахуємо відстань від центру мас нуклеозиду до крайнього атома, з яким молекула води може утворити зв'язок в мінорному жолобі (N3 або O2), та врахуємо довжину водневого зв'язку (2.8 Å). Отримуємо, що середнє значення  $a$  рівне 7.3 Å. Використовуючи відомі відстані від центра мас молекули води до нуклеозиду, можна розрахувати кут  $\phi_0$  за теоремою Герона так, що  $h = \frac{2S}{c}$ . Де  $S$  – площа утвореного трикутника,  $c$  – відстань між центрами мас нуклеозидів мономерної ланки, що зв'язані з молекулою води. Після усереднення отриманих значень для кожного нуклеотиду отримаємо значення кута 39°.



## 2.3 Визначення силової константи коливань молекул води

Молекули води, що утворюють зв'язок з атомами ДНК, потрапляють у потенціальну яму, де здійснюють коливання біля рівноважного положення. Таким чином, силову константу коливань води можна оцінити, використовуючи визначення потенціалу середньої сили, який може бути розрахований як [26]:

$$W = -k_B T \ln(g(r)), \quad (2.32)$$

де  $k_B$  – константа Больцмана,  $T$  – температура та  $g(r)$  – радіальна функція розподілу.

Радіальні функції розподілу ( $g(r)$ ) для молекул води відносно атомів N3 та O2 нуклеїнових основ ДНК були розраховані, використовуючи траєкторії молекулярно-динамічної симуляції, отримані попередньо в [123]. У роботі [123] моделювання проводилось для системи, що складалась з подвійної спіралі В-ДНК у водному розчині з різними протийонами. В дисертаційному дослідженні було взято випадок протийонів  $K^+$ . Для симуляції був використаний фрагмент ДНК з нуклеотидною послідовністю d(CGCGAATTCGCG) (додекамер Дрю-Дікерсона). Врівноваження системи проводилось при постійних значеннях температури (300 К) та тиску (1 бар). Довжина траєкторії моделювання становила 200 нс. Радіальні функції розподілу були розраховані для атомів кисню молекул води відносно атомів нуклеотидів в мінорному жолобі: O2 цитозину та тиміну, N3 гуаніну та аденіну. Радіальні функції розподілу були розраховані за допомогою плагіна [86], імплементованого в програмний пакет VMD [68], де  $g(r)$  визначена як:

$$g(r) = \lim_{\Delta r \rightarrow 0} \frac{p(r)}{4\pi r^2 \Delta r N_{pairs}/V}. \quad (2.33)$$

Отримані радіальні функції розподілу для молекул води відносно обраних атомів (N3 та O2) нуклеїнових основ малого жолоба додекамера Дрю-Дікерсона представлені у Додатку Б, Рис. Б1.

Важливо зазначити, що атоми гідрогену молекул води не були прямо

враховані при розрахунку функцій радіального розподілу. Усі орієнтації молекули води було усереднено за часом. У зв'язку з цим отримані радіальні функції розподілу містять у собі інформацію про можливі конфігурації молекул води, які відповідають структурі гідратного хребта (Рис. 1.3, Розділ 1). Беручи до уваги, що час осідлого життя молекули води гідратного хребта набагато більший в порівнянні з об'ємною водою [46, 151], внесок конфігурацій, що не пов'язані з гідратним хребтом, має бути нехтовано малим.

Потенціали середньої сили були розраховані для молекул води відносно кожної основи в парі нуклеотидів, що взаємодіють з водою в мінорному жолобі (Додаток Б, Рис.Б2) та апроксимовані поліномом четвертого порядку:

$$W \approx A + B_1 r + B_2 r^2 + B_3 r^3 + B_4 r^4, \quad (2.34)$$

де  $A, B_1, B_2, B_3, B_4$  – коефіцієнти апроксимації та  $r$  – відстань. Чисельні значення коефіцієнтів апроксимації представлені у Додатку 1, Табл. Б1.

З іншого боку, потенціал середньої сили можна записати як розклад потенціальної енергії в ряд Тейлора відносно рівноважного положення:

$$W \approx W \Big|_0 + \frac{dW}{dr} \Big|_0 (r - r_0) + \frac{1}{2} \frac{d^2 W}{dr^2} \Big|_0 (r - r_0)^2 + \frac{1}{6} \frac{d^3 W}{dr^3} \Big|_0 (r - r_0)^3 + \frac{1}{24} \frac{d^4 W}{dr^4} \Big|_0 (r - r_0)^4, \quad (2.35)$$

де  $r_0$  – положення мінімуму.

З умови рівноваги, перша похідна потенціальної енергії повинна дорівнювати нулю:

$$\frac{dW}{dr} \Big|_0 = 0. \quad (2.36)$$

Порівнявши вирази (2.34) та (2.35), отримаємо рівняння для константи  $k$  у вигляді:

$$k = \frac{d^2 W}{dr^2} \Big|_0 = 2B_2 + 6B_3 r_0 + 12B_4 r_0^2. \quad (2.37)$$

Табл. 2.1: Числові значення силової константи  $k$ , отримані з молекулярно-динамічного моделювання для кожного нуклеотиду в парах, атоми яких утворюють водневий зв'язок з молекулою води та середнє значення  $k$  для таких пар.

Нуклеїнова основа ( $5' \rightarrow 3'$ ) $k$ , (ккал/моль·Å <sup>2</sup> )	G4	A5	A6	T7	T8	C9	G10
	39	36	28	26	33	43	40
Нуклеїнова основа ( $5' \leftarrow 3'$ ) $k$ , (ккал/моль·Å <sup>2</sup> )	G22	C21	T20	T19	A18	A17	G16
	36	40	34	26	30	37	37
Середнє значення $k$ , (ккал/моль·Å <sup>2</sup> )	37	38	31	26	32	40	38

$r_0$  може бути визначено використовуючи вираз (2.36):

$$\left. \frac{dW}{dr} \right|_0 = B_1 + 2B_2r_0 + 3B_3r_0^2 + 4B_4r_0^3 = 0. \quad (2.38)$$

Розраховані значення константи  $k$  були усереднені для всіх нуклеотидів, що утворюють водневий зв'язок з молекулою води (мономерна ланка моделі). Отримані числові значення наведені у Таблиці 2.1. Розраховані в даній моделі силові константи молекул води можуть бути використані для випадку нескінченної макромолекули ДНК з гомогенною нуклеотидною послідовністю, наприклад, poly(A)-poly(T) та poly(G)-poly(C)). Варто зауважити, що константи коливань води оцінено з потенціалів середньої сили, отриманих з молекулярно-динамічної симуляції.  $k$  містить у собі інформацію про стан системи (температура, тиск, властивості розчину). Зміни параметрів моделювання призведуть до зміни значень потенціалів середньої сили і, відповідно, силової константи.

## 2.4 Частоти та амплітуди коливань молекул води та структурних елементів ДНК

### 2.4.1 Частоти коливань

Використовуючи отримані параметри, визначені у підрозділі 2.2, та вирази (2.22), (2.23), розрахуємо частоти коливань структурних елементів ДНК та молекул води в мінорному жолобі подвійної спіралі. Розраховані частоти коливань представлені в Табл. 2.2.

Табл. 2.2: Частоти коливань ДНК з молекулами води.  $\omega_w$  – частота коливань молекул води гідратного хребта;  $\omega_H$  – частота коливань водневих зв’язків в комплементарних парах основ;  $\omega_N$  – частота коливань нуклеозидів. Значення частот представлені в  $\text{см}^{-1}$ .

Пари основ	G4-G22	A5-C21	A6-T20	T7-T19	T8-A18	C9-A17	G10-G16
$\omega_w$	199	201	181	166	183	205	202
$\omega_H$	47	47	47	47	47	47	47
$\omega_N$	16	16	15	14	15	16	16

Частоти коливань гідратного хребта ДНК ( $\omega_w$ ) отримані в діапазоні від  $166 \text{ см}^{-1}$  до  $205 \text{ см}^{-1}$ . Важливим результатом є те, що частота коливань молекул води суттєво залежить від нуклеотидної послідовності. У випадку пар основ на краях досліджуваного фрагмента ДНК (G-G і C-A), спостерігається зсув частоти коливань у височастотну область спектра. Оскільки в симуляції [123] до крайніх пар основ ДНК було застосовано обмеження на рухи атомів (прикладений гармонічний потенціал), дані нуклеїнові основи ми не брали до аналізу для уникнення так званих кінцевих ефектів. Середнє значення частоти коливань у випадку пар G4-G22 і G10-G16 приблизно дорівнює  $201 \text{ см}^{-1}$ , в той час як для A5-C21 і C9-A19 значення отриманої частоти близьке до попереднього і дорівнює  $\sim 203 \text{ см}^{-1}$  (Табл. 2.2). В центрі жолоба фрагмента ДНК, у випадку A-T послідовності, значення частот коливань  $\omega_w$  зменшується на  $\sim 20 \text{ см}^{-1}$ . Середнє значення частот у випадку пар A6-T20 і T8-A18 становить  $182 \text{ см}^{-1}$ . Найменша частота коливань спостерігається для пари T-T, яка знаходиться в центрі розглянутого фрагмента ДНК (менше ніж  $170 \text{ см}^{-1}$ ). Помітно, що частота коливань молекул води симетрично зростає відносно центральної пари нуклеотидів (T7-T19). Значення частот  $\omega_w$  у парах нуклеотидів, зв’язаних з молекулою води, коливаються в межах  $2 \text{ см}^{-1}$  відносно середнього значення, що знаходиться в межах точності наших розрахунків.

Частота моди коливань водневих зв’язків в комплементарних парах основ ( $\omega_H$ ) отримана  $\sim 47 \text{ см}^{-1}$ , що приблизно вдвічі менше, ніж розраховано в моделі [174, 175] (близько  $85 \text{ см}^{-1}$ ). Відповідно до [174, 175], коливан-

ня водневих зв'язків відбувається через симетричні коливання маятників-нуклеозидів навколо фосфатних груп і, також, коливань мас фосфатних груп. У представленій нами моделі коливання фосфатних груп не були враховані. Тому розтяг водневих зв'язків спричинений лише коливаннями маятників-нуклеозидів навколо остова. Для того щоб оцінити вплив введеного в модель обмеження коливань фосфатних груп на частоти коливань молекул води, ми варіювали значення константи  $\alpha$ . Результати аналізу показали, що обмеження динаміки фосфатних груп істотно не впливає на частоту коливань молекул води. Оскільки метою даної роботи є дослідження саме коливальної динаміки молекул води гідратного хребта, зменшення частоти коливань водневих зв'язків у парах основ не є для нас наразі суттєвим.

Частоти коливань нуклеозидів ( $\omega_N$ ) розраховані у діапазоні від 14 до 16  $\text{см}^{-1}$ , залежно від типу нуклеотиду. Отримані нами значення частоти добре узгоджуються з результатами, представленими у [174, 175], де дана мода асоціюється з коливаннями остова ДНК. Отримані значення  $\omega_N$  добре узгоджуються з відомими експериментальними даними. Детальні дослідження показали, що низькочастотна мода суттєво залежить від форми подвійної спіралі ДНК, гідратації та, також, типу протийонів у зразку [171, 172, 184, 193].

## 2.4.2 Амплітуди коливань

Амплітуди зміщень мас нуклеозидів та молекул води були розраховані за допомогою рівняння (2.30), представлені в Таблиці 2.3. Додатково було розраховано зміну довжини водневих зв'язків у комплементарних парах основ як  $\delta = \ell_a \tilde{\theta}$ . Розраховані значення амплітуд коливань показують, що зміщення, пов'язані з нуклеотидами, є найбільшими. У випадку асиметричних коливань значення амплітуди  $\tilde{\xi}$  знаходиться в межах  $8.7 - 9.8^\circ$ , без врахування валентних коливань молекули води та водневих зв'язків у комплементарній парі. Найбільша зміна довжини водневих зв'язків ( $\delta \approx 12$  пм) спостерігається у випадку моди  $\omega_H$ , що виникає внаслідок коливань нуклеозидів. У випадку моди коливань води ( $\omega_W$ ) динаміка структурних елементів ДНК характеризується малими амплітудами коливань у діапазоні від 0.04 до 0.06  $^\circ$ .

Табл. 2.3: Амплітуди конформаційних коливань ДНК та молекул води, що локалізовані в мінорному жолобі подвійної спіралі.  $\tilde{\theta}$  і  $\tilde{\xi}$  – амплітуди коливань нуклеозидів;  $\tilde{r}$  – амплітуда коливань молекули води;  $\delta$  – коливання водневих зв'язків в комплементарних парах основ.  $\omega_W, \omega_H, \omega_N$  – моди коливань структурних елементів моделі (Таблиця 2.2).

<b>G4-G22</b>				
	$\tilde{\theta}$ (°)	$\tilde{r}$ (пм)	$\tilde{\xi}$ (°)	$\delta$ (пм)
$\omega_W$	0.045	14.0	0	0.18
$\omega_H$	-2.97	3.85	0	-11.9
$\omega_N$	0	0	8.9	0
<b>A5-C21</b>				
$\omega_W$	0.044	13.9	0	0.18
$\omega_H$	-2.97	3.84	0	-11.9
$\omega_N$	0	0	8.8	0
<b>A6-T20</b>				
$\omega_W$	0.050	15.4	0	0.20
$\omega_H$	-2.97	3.89	0	-11.9
$\omega_N$	0	0	9.4	0
<b>T7-T19</b>				
$\omega_W$	0.055	16.8	0	0.22
$\omega_H$	-2.97	3.94	0	-11.9
$\omega_N$	0	0	9.8	0
<b>T8-A18</b>				
$\omega_W$	0.049	15.3	0	0.20
$\omega_H$	-2.97	3.89	0	-11.9
$\omega_N$	0	0	9.3	0
<b>C9-A17</b>				
$\omega_W$	0.043	13.6	0	0.17
$\omega_H$	-2.97	3.83	0	-11.9
$\omega_N$	0	0	8.7	0
<b>G10-G16</b>				
$\omega_W$	0.044	13.8	0	0.18
$\omega_H$	-2.97	3.84	0	-11.9
$\omega_N$	0	0	8.8	0

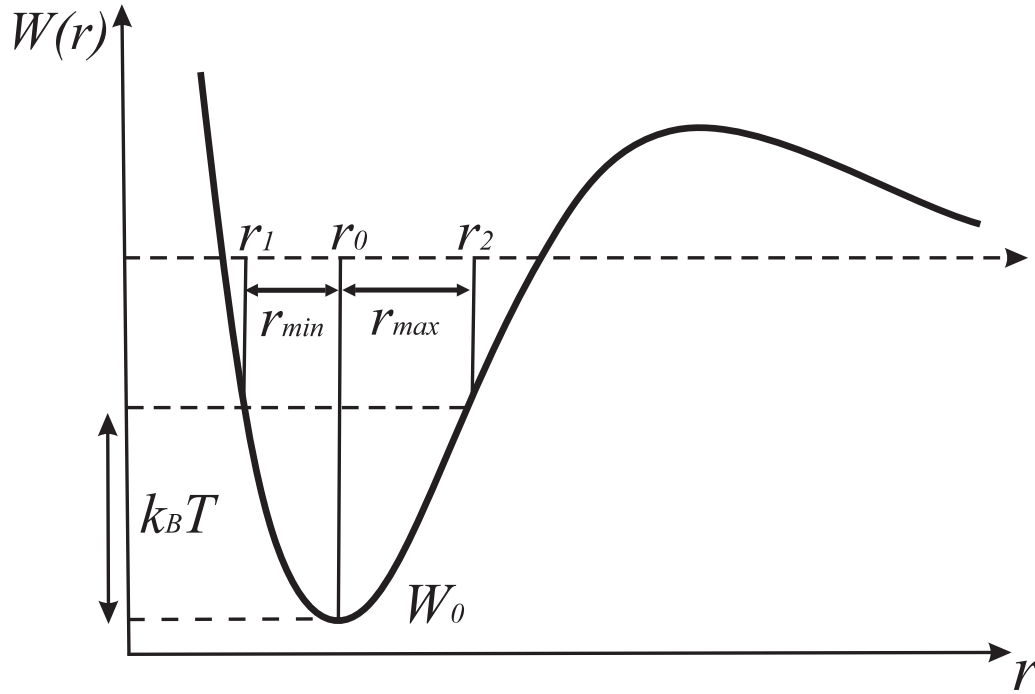


Рис. 2.2: Схематичне зображення потенціалу середньої сили атомів оксигену молекули води відносно атома нуклеїнової основи (O2 або N3).  $r_0$  – положення мінімуму.  $r_1$  і  $r_2$  позначають крайні точки.  $W_0$  – енергія у мінімумі.  $r_{min}$  і  $r_{max}$  позначають амплітуди зміщень молекули води.

### 2.4.3 Врахування ангармонізму

Вирази (2.11) та (2.12) потенціальної енергії системи були записані у гармонічному наближенні. Однак у реальних біологічних системах ангармонізм має суттєвий вплив на динаміку систем з ДНК, і його слід враховувати. Для того, щоб оцінити вплив ангармонізму, амплітуди зміщень молекули води були прямо розраховані з потенціалів середньої сили (Додаток Б, Рис.Б1). Пам'ятаючи про рівномірний розподіл енергії за ступенями свободи та вводячи наближення (2.34), розрахуємо координати  $r_1$  та  $r_2$  (Рис. 2.2):

$$A + B_1 r + B_2 r^2 + B_3 r^3 + B_4 r^4 = W_0 + k_B T, \quad (2.39)$$

де  $W_0$  значення енергії в положенні мінімуму  $r_0$ .

Амплітуди зміщень визначимо як:  $r_{min} = r_0 - r_1$  і  $r_{max} = r_2 - r_0$ . Розраховані  $r_{min}$  і  $r_{max}$  представлені в Додатку Б, Табл. Б2. Отримані

амплітуди були порівняні з амплітудами  $\tilde{r}$ , розрахованими раніше (Табл. 2.3). Отримані  $r_{min}$  добре узгоджуються зі значеннями  $\tilde{r}$ . Амплітуди  $r_{max}$  лежать у межах 0.2–0.6 Å. У випадку кількох нуклеїнових основ (Т7, А18) значення амплітуд набагато перевищують отримані в моделі значення. Дане відхилення можна пояснити застосуванням тут методом апроксимації та формою потенціальної ями.

## 2.5 Теорія і експеримент

### 2.5.1 Порівняння результатів з відомими експериментальними даними

Наші розрахунки показали, що мода коливань молекул води має бути спостережною в діапазоні частот від  $\sim 160 \text{ см}^{-1}$  до  $\sim 210 \text{ см}^{-1}$ , залежно від нуклеотидної послідовності (Табл. 2.2). Експериментально моду коливань молекул води складно виділити серед інших мод, спостережних у низько-частотних спектрах ДНК. Зокрема, в діапазоні спектра  $< 250 \text{ см}^{-1}$  моди конформаційних коливань ДНК [141, 185, 186], а також моди коливань молекул води [43, 150, 176–178] є спостережними.

Експериментальні дані показують, що в низькочастотних спектрах комбінаційного розсіяння світла об'ємної води, моди трансляційних коливань лежать у широкій смузі з центром біля  $180 \text{ см}^{-1}$  [43, 150, 176–178]. Згідно з нашими результатами, мода коливань водневого хребта потрапляє в дану смугу. У випадку вологих плівок ДНК при температурі 300 К в низькочастотному діапазоні спектру також з'являються інші коливальні моди [141, 185, 186]. Зокрема, піки близько  $60 \text{ см}^{-1}$ ,  $170 \text{ см}^{-1}$ ,  $181 \text{ см}^{-1}$ ,  $195 \text{ см}^{-1}$  і  $214 \text{ см}^{-1}$  у коливальних спектрах у випадку зразків з полінуклеотидами poly(dA)-poly(dT), poly(dA-dT)-poly(dA-dT) та poly(dG)-poly(dC) [141]. Зазначимо, що мода близько  $170 \text{ см}^{-1}$  характеризує коливання NaCl [141], та коливання протийонів  $\text{Na}^+$  відносно фосфатних груп ДНК (іон-фосфатні коливання). [123, 127, 128, 130, 133]. Характер інших мод коливань в спектрах полінуклеотидів не описаний, але враховуючи отримані нами результати, дані моди можуть характеризувати коливання молекул води в мінорному жолобі



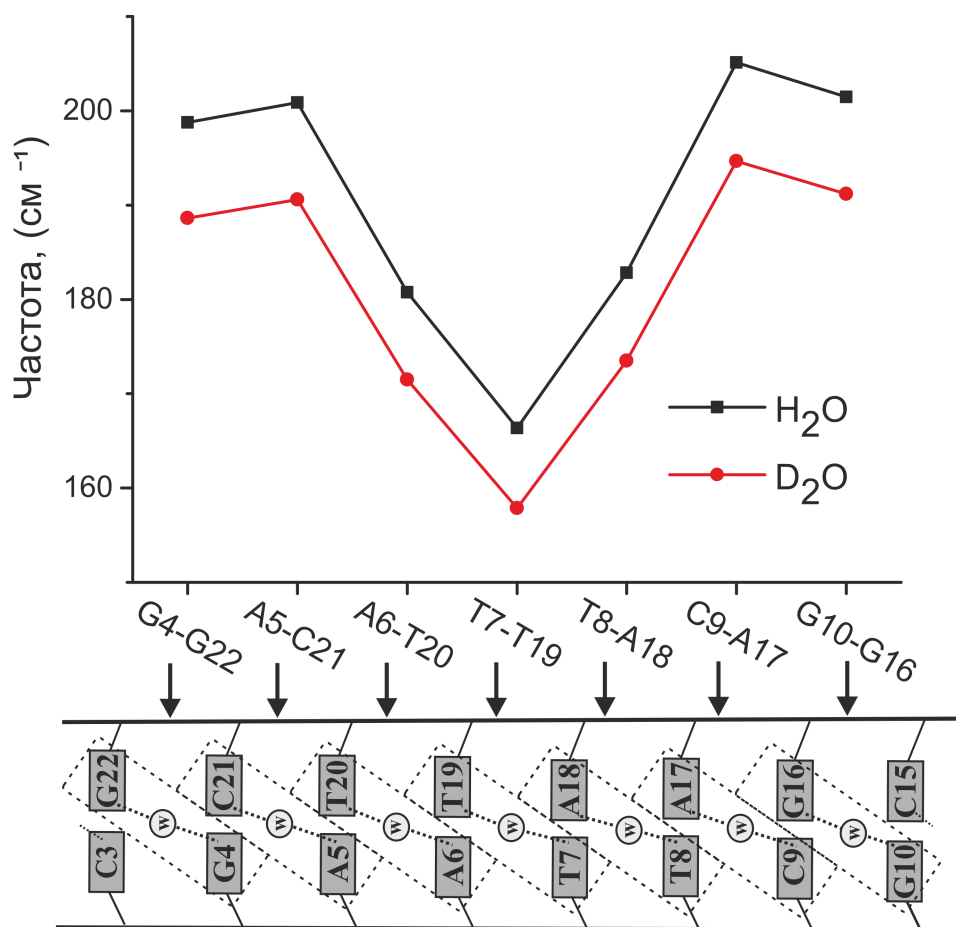


Рис. 2.3: Порівняння розрахованих за допомогою розвиненої моделі частот коливань легкої та важкої води в мінорному жолобі ДНК. Чорною лінією позначені моди коливань легкої води (H<sub>2</sub>O), червоною лінією — моди коливань важкої води (D<sub>2</sub>O).

ДНК.

### 2.5.2 Визначення впливу важкої води на коливальну динаміку молекул води в мінорному жолобі ДНК

Для виокремлення моди коливань молекул води в мінорному жолобі ДНК серед інших мод у низькочастотних спектрах ДНК необхідно врахувати властивості даної моди коливань. Зокрема, розглянемо ізотопний зсув, обумовлений важкою водою (D<sub>2</sub>O). Для того, щоб проаналізувати можливу зміну частот коливань, ми розраховували частоту коливань важкої води в мінорному жолобі ДНК, використовуючи розвинений в роботі підхід. Візьмемо до уваги, що полярні атоми гідрогену в ДНК можуть заміщуватися

атомами дейтерію у випадку макромолекули, що поміщена у розчин з важкою водою згідно з рентгенівськими та нейтронографічними дослідженнями структури ДНК [3, 29]. Такий обмін спостерігається для атомів гідрогену, що зв'язані з атомами нітрогену та оксигену. Водночас атом гідрогену не заміщується дейтерієм у тому випадку, коли формує зв'язок з атомами вуглецю. Можна оцінити, як зміниться маса нуклеозидів ДНК при взаємодії з важкою водою. Так, в середньому 3 атоми Н можуть бути заміщені атомами D. В результаті обміну середня маса маятників нуклеозидів збільшиться до 202 а.о.м.

Використаємо отримані рівняння для частот коливань та отримаємо частоту коливань важкої води в мінорному жолобі. Розрахована частота коливань D<sub>2</sub>O знаходиться в діапазоні 158–195 см<sup>-1</sup> залежно від нуклеотидної послідовності (Рис.2.3). Порівняння результатів для H<sub>2</sub>O та D<sub>2</sub>O показує, що значення частоти коливань зменшується на 10 см<sup>-1</sup>. Частоти коливань важкої та легкої води в мінорному жолобі ДНК показані на Рис. 2.3. Порівняння отриманих результатів з відомими експериментальними даними для D<sub>2</sub>O також показали, що мода трансляційних коливань "пом'якшується" приблизно на 10 см<sup>-1</sup> в порівнянні з H<sub>2</sub>O [54].

### 2.5.3 Вплив нуклеотидного складу на коливальну динаміку іон-гідратної оболонки ДНК

Як було показано, частота коливань гідратного хребта суттєво залежить від нуклеотидної послідовності (Табл. 2.2). Тому експериментально можна досліджувати зразки ДНК з різним нуклеотидним складом для виділення мод коливань гідратного хребта. Наприклад, ДНК бактерії *Clostridium perfringens* й ДНК бактерії *Micrococcus lysodeikticus*, що містять 27 % й 72 % нуклеотидів CG відповідно [23, 102]. У коливальних спектрах ДНК бактерії *Clostridium perfringens* очікується, що мода коливань води має лежати близько 170 см<sup>-1</sup> із-за високого вмісту АТ пар. У цьому випадку мода коливань води буде знаходитися практично в центрі широкої смуги коливань об'ємної води. На противагу, в спектрах ДНК бактерії *Micrococcus lysodeikticus*, мода коливань гідратного хребта має бути спостережувана близько 200 см<sup>-1</sup>,

через те, що кількість CG пар значно перевищує вміст AT пар. У цьому випадку мода коливань води в мінорному жолобі ДНК може бути виявлена експериментально, оскільки вона лежить поза смугою коливань об'ємної води.

Таким чином, наш аналіз показує, що коливання молекул води у гідратному хребті малого жолоба ДНК можуть бути спостережні в експериментальних коливальних спектрах. Визначені в цій роботі особливості моди коливань гідратного хребта можуть бути використані для вибору оптимальних параметрів для проведення експерименту. Зокрема, при підготовці експериментальних зразків можна використовувати легку та важку воду, а також дослідити ДНК із різним нуклеотидним складом. Порівняння спектрів ДНК з легкою та важкою водою повинно дозволити виявити ізотопічний зсув, який, як очікується, приблизно рівний  $10\text{ см}^{-1}$ . Варіація нуклеотидного складу ДНК також має дозволити відокремити моду коливань води в мінорному жолобі від об'ємної води у низькочастотних спектрах ДНК.

## Підсумки розділу

На базі підходу для конформаційної динаміки подвійної спіралі ДНК [174, 175] було розвинуто теоретичну модель для дослідження коливальної динаміки молекул води, локалізованих у малому жолобі ДНК. На основі запропонованої моделі були розраховані частоти та амплітуди коливань молекул води та структурних елементів подвійної спіралі ДНК. Показано, що частота трансляційних коливань молекул води в мінорному жолобі лежить у діапазоні від 160 до 210  $\text{см}^{-1}$ . Виявлено, що частота коливань води залежить від конформаційних коливань подвійної спіралі ДНК та моделюється послідовністю нуклеотидів. Для виокремлення трансляційних мод коливань молекул води в малому жолобі ДНК серед інших мод, спостережних в експериментальних низькочастотних спектрах, запропоновано два незалежні підходи. Одним із запропонованих підходів є аналіз коливальної динаміки ДНК з різним вмістом нуклеотидних пар. Зміна частот коливань через варіацію нуклеотидної послідовності приблизно дорівнює 30  $\text{см}^{-1}$ , що є достатньо великим частотним зсувом для виокремлення мод коливань молекул води малого жолоба поміж інших мод в зразках з ДНК у водно-сольових розчинах. Інший підхід для виявлення мод коливань води у жолобі ДНК є частотний зсув у коливальному спектрі через проведення досліджень системи ДНК з важкою водою. Показано, що частота коливань важкої води в мінорному жолобі нижча, ніж у випадку легкої води, приблизно на 10  $\text{см}^{-1}$ . Виявлені особливості моди коливань молекул води в малому жолобі ДНК можуть бути використані для детектування даної моди в експериментальних низькочастотних спектрах.

# Розділ 3

## Колективні коливання молекул води іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК

У попередньому розділі був запропонований теоретичний підхід для розрахунку частот коливань лише тих молекул води, що знаходяться в малому жолобі ДНК (гідратний хребет). Для подальшого вивчення динаміки молекул води іон-гідратної оболонки ДНК в дисертації використано комп'ютерне моделювання. Враховуючи динамічність досліджуваної системи, доречно застосувати метод молекулярної динаміки, що описаний у підрозділі 1.3.

Для розрахунку коливальних спектрів з молекулярно-динамічних траєкторій був використаний підхід густини коливальних станів (англ. *vibrational density of states* (*VDOS*)). *VDOS* може бути розрахована як Фур'є перетворення автокореляційної функції швидкостей молекул води. Запропонований метод раніше використовувався для аналізу коливань молекул води гідратної оболонки протеїнів на атомістичному масштабі [64, 67]. Перевагою *VDOS* методу є те, що піки автокореляцій молекул води в отриманих спектрах можна безпосередньо порівняти зі спектрами поглинання світла в низькочастотному інфрачервоному/терагерцовому діапазонах. Результати даного розділу описані в статті автора дисертації в журналі *European Biophysics Journal* (Q2) [18] та доповідалися на наукових конференціях [3, 4, 5] та семінарах інституту [3].

### 3.1 Деталі молекулярно-динамічної симуляції

Для вивчення динаміки гідратної оболонки ДНК ми провели атомістичне молекулярно-динамічне моделювання двох різних систем: подвійна спіраль ДНК, оточена молекулами води та протийонами (система 'ДНК-вода'), та куб об'ємної води (система 'об'ємна вода'). Детальний опис симуляцій обох систем наведений далі.

### 3.1.1 Молекулярно-динамічні параметри системи ‘ДНК-вода’

Для молекулярно-динамічних симуляцій ми використали подвійну спіраль В-ДНК, що представлена як нескінченний ланцюг з нуклеотидною послідовністю: d(CGCGAATTCGCGCGAATTCGCG). Макромолекула ДНК була поміщена в комірку з молекулами води з початковими розмірами  $54 \times 54 \times 72$  Å. Використовувалися періодичні граничні умови. Загалом система ‘ДНК-вода’ містила 25122 молекули води. Негативні заряди системи було нейтралізовано 22 іонами  $K^+$ . Додатково була додана сіль KCl для досягнення фізіологічної концентрації в 0.15 М [149]. Початкове положення протийонів було згенеровано випадковим чином з мінімальною відстанню 7 Å до поверхні ДНК. Мінімальна відстань між іонами в початковій системі 5 Å.

Моделювання МД було проведено за допомогою програмного пакета NAMD [137] з силовим полем CHARMM36 для нуклеїнових кислот [37, 62]. Патч LKNA силового поля CHARMM36 був застосований до кінцевих основ полінуклеотиду, щоб з’єднати крайні основи фрагмента ДНК з їх зображеннями в сусідніх комірках. У змодельованих системах була використана модель TIP3P для молекул води [75]. Усі зв’язки з атомами гідрогену були фіксовані за допомогою алгоритму SHAKE [147].

Мінімізація енергії системи була досягнута у декілька кроків. Спочатку мінімізація була проведена з зафіксованими важкими атомами (тільки атоми гідрогену могли вільно рухатися), потім з зафіксованими атомами ДНК та іонами. Так само, система нагрівалася в декілька кроків до температури 300 К. Для системи з ДНК ми дотримувались протоколу моделювання, описаного в [126]. Довгодіючі електростатичні взаємодії були обчислені за допомогою схеми Particle-Mesh Ewald [37] з 10 Å радіусом вмикання (англ. *switching*) та 12 Å радіусом обрізання (англ. *cutoff*).

Врівноважування системи проводилось при постійному тиску 1 бар та постійній температурі 300 К (NPT ансамбль). Для підтримання постійної температури і тиску використовувалися термостат і баростат Ланжевена [59]. Константа тертя для термостата Ланжевена була рівною  $5 \text{ ps}^{-1}$ . Час коливань та час релаксації для поршня Ланжевена становили 100 фс і 50 фс,

відповідно. Врівноваження в NPT ансамблі було проведено протягом 25 нс. Крок інтегрування за часом становив 2 фс, а координати записувались кожні 100 кроків. Після цього система врівноважувалась при постійній температурі та з постійним об'ємом (NVT ансамбль) протягом 300 нс. Кожна наносекунда останніх 200 нс отриманої траєкторії була використана як стартова точка для короткої 10 пс симуляції у NVE ансамблі. Крок за часом для моделювання NVE дорівнював 1 фс. Швидкості атомів були записані кожні 5 фс для подальшого коливального аналізу.

### 3.1.2 Молекулярно-динамічні параметри системи 'об'ємна вода'

Систему об'ємної води представлено у формі куба зі стороною 64 Å та періодичними граничними умовами. Система складалася з 8339 молекул води. Міжатомні взаємодії були обчислені з радіусами вмикання (англ. *switching*) на відстані 8 Å та обрізання (англ. *cutoff*) на відстані 10 Å. Енергія системи була мінімізована протягом 5000 кроків. Після цього ми провели нагрівання системи до температури 300 К з кроком 0,02 К. Для врівноваження системи в NPT ансамблі була проведена коротка симуляція протягом 20 нс. Після цього етапу систему врівноважено у NVT ансамблі протягом 100 нс. На останньому етапі кожна наносекунда попередньої симуляції використовувалася як стартова точка для 100 пс симуляцій у NVE ансамблі. Решта параметрів, використаних у симуляції, відповідають тим, що використовуються у випадку системи 'ДНК-вода'.

Додатково нами було проведено моделювання двох систем об'ємної води з закріпленими атомами гідрогену. У першому випадку кожен атом гідрогену H1 в кожній молекулі води було зафіксовано. У другій системі всі атоми гідрогену були зафіксовані.

## 3.2 Методи аналізу даних

Для вивчення динаміки молекул води іон-гідратної оболонки ДНК, була розрахована густина коливальних станів, що показує розподіл мод коливань в спектрах частот та може бути розрахована як:

$$VDOS_i(\omega) = \int_0^\infty m_i C_{\vec{v},i}(t) e^{i\omega t} dt, \quad (3.1)$$

де  $C_{\vec{v},i}(t)$  автокореляційна функція швидкостей атома  $i$  та  $m_i$  це маса атома  $i$ . Варто одразу зауважити, що ми не враховуємо у розрахунках префактор перед інтегралом, оскільки значення VDOS не є визначеними.

Автокореляційну функцію швидкостей можемо розрахувати відповідно до [25, 58] як:

$$C_{\vec{v},i}(t) = \frac{\sum_i \langle \vec{v}_i(0) \cdot \vec{v}_i(t) \rangle}{\sum_i \langle \vec{v}_i(0) \cdot \vec{v}_i(0) \rangle}, \quad (3.2)$$

де  $\vec{v}_i(0)$  та  $\vec{v}_i(t)$  — швидкості  $i$ -го атома молекули води в початковий момент часу та момент часу  $t$ , відповідно. Дужки визначають усереднення за часом та типом атомів (в цьому випадку атоми кисню чи гідрогену).

Для розрахунку спектрів густини коливальних станів ми додатково провели моделювання систем в статистично незалежному мікроканонічному ансамблі (NVE) відповідно до протоколу симуляції, описаного в [67]. Врівноваження систем у NVE ансамблі було проведено для уникнення можливих артефактів у коливальних спектрах через зв'язок з термостатом під час врівноваження системи у NVT ансамблі. Для досліджуваних систем, швидкості атомів були записані кожні 5 фс для отримання профілів густини коливальних станів.

Для валідації методу розрахований внесок атомів кисню та гідрогену молекули води в результуючий коливальний спектр. Спектр VDOS для води та окремі внески різних атомів показано на Рис.3.1. Наш результат якісно узгоджується з відомими даними [67]. Аналіз показав, що коливання атомів кисню дають найбільший внесок в низькочастотну область спектра, в той час як коливання легких атомів гідрогену є спостережними  $>300 \text{ см}^{-1}$ . Оскільки в даній роботі метою було дослідження низькочастотної області спектра, де спостерігаються міжмолекулярні коливання молекул води, наша увага була зосереджена на внесках лише атомів кисню у коливальні спектри. Для аналізу нами був виділений діапазон спектра до  $400 \text{ см}^{-1}$ . Для виокремлення міжмолекулярних мод коливань води отримані спектри були апроксимовані функцією Гауса у вигляді:



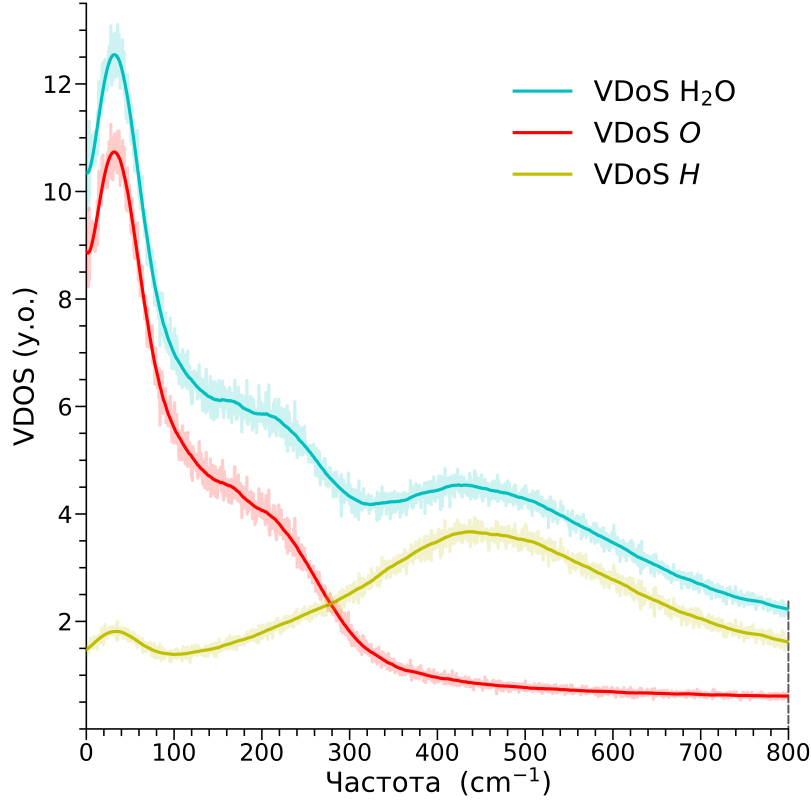


Рис. 3.1: Спектр VDOS молекул води в системі 'об'ємна вода'. Червона та жовта лінії позначають внесок атомів оксигену та гідрогену відповідно.

$$f(\nu) = \sum_{i=1}^n \frac{A_i}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(\nu - \nu_{c,i})^2}{2\sigma_i^2}}, \quad (3.3)$$

де  $A_i$  - амплітуда,  $\sigma_i$  - ширина піка,  $\nu_c$  - положення центру піка,  $\nu = \omega/2\pi$  та  $i$  нумерує криві Гауса.

Згідно з експериментальними даними [56, 112, 115, 180, 200], низькочастотний спектр води можна описати 6 модами. Таким чином, у виразі (3.3),  $n = 6$ . Для підгонки 6 кривих Гауса до розрахованих спектрів був використаний метод найменших квадратів. Процедура апроксимації була здійснена за допомогою модуля *lmfit* імплементованого в *Python*. Значення  $A$ ,  $\sigma$  і  $\nu_c$  варіювалися для отримання оптимальних результатів. Розраховані значення параметрів апроксимації наведені в Додатку В, Табл.В1.

### 3.3 Коливальна динаміка молекул води гідратної оболонки ДНК та системи об'ємної води

#### 3.3.1 Спектри коливань молекул води гідратної оболонки ДНК

Як відомо, динаміка молекул води гідратної оболонки ДНК суттєво залежить від положення молекули вздовж осі подвійної спіралі. Оскільки поверхня ДНК неоднорідна, можна виокремити молекули води, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі: 1) молекули води, що локалізуються на відстані понад 10 Å від поверхні ДНК (зовнішній шар) (Рис.3.2а); 2) молекули води біля  $\text{PO}_4^-$  (Рис.3.2б); 3) молекули води у головному жолобі (Рис.3.2в); 4) молекули води в мінорному жолобі (Рис.3.2г). У кожній виділеній області ми відібрали атоми кисню молекул води, що можуть утворити водневі зв'язки з атомами ДНК (Додаток В, Рис.В1). Для вивчення динаміки молекул води у кожній області ми створили список молекул води в початковий момент часу кожної траєкторії. Оскільки довжина однієї траєкторії (10 пс) значно менша за час осідлого життя молекул води біля поверхні ДНК ( $> 10$  пс), вплив обміну молекул води в іон-гідратній оболонці на результуючі спектри має бути несуттєвим.

Використаємо рівняння (3.1) та розкладемо отримані спектри для різних областей гідратної оболонки ДНК, як описано у підрозділі 3.2. В результаті можна отримати наступне. У зовнішньому шарі гідратної оболонки ( $>10$  Å від подвійної спіралі) розраховані спектри густини коливальних станів для молекул води характеризуються піком високої інтенсивності близько  $30 \text{ cm}^{-1}$  і плечем з центром біля  $200 \text{ cm}^{-1}$  (Рис. 3.3а). Після апроксимації спектра було виділено шість мод коливань: близько  $32 \text{ cm}^{-1}$  (мода А),  $106 \text{ cm}^{-1}$  (мода В),  $143 \text{ cm}^{-1}$  (мода С),  $190 \text{ cm}^{-1}$  (мода D) і  $237 \text{ cm}^{-1}$  (мода Е). В області спектра більше ніж  $300 \text{ cm}^{-1}$  можна виділити одну моду низької інтенсивності біля  $\sim 361 \text{ cm}^{-1}$  (мода F).

Коливальний спектр для атомів кисню молекул води, що локалізовані біля фосфатних груп ДНК (Рис.3.3б) помітно відрізняється від води у зовнішньому гідратному шарі іон-гідратної оболонки. Можна бачити з отриманих результатів, що частоти мод коливань зміщуються у високочастотну область

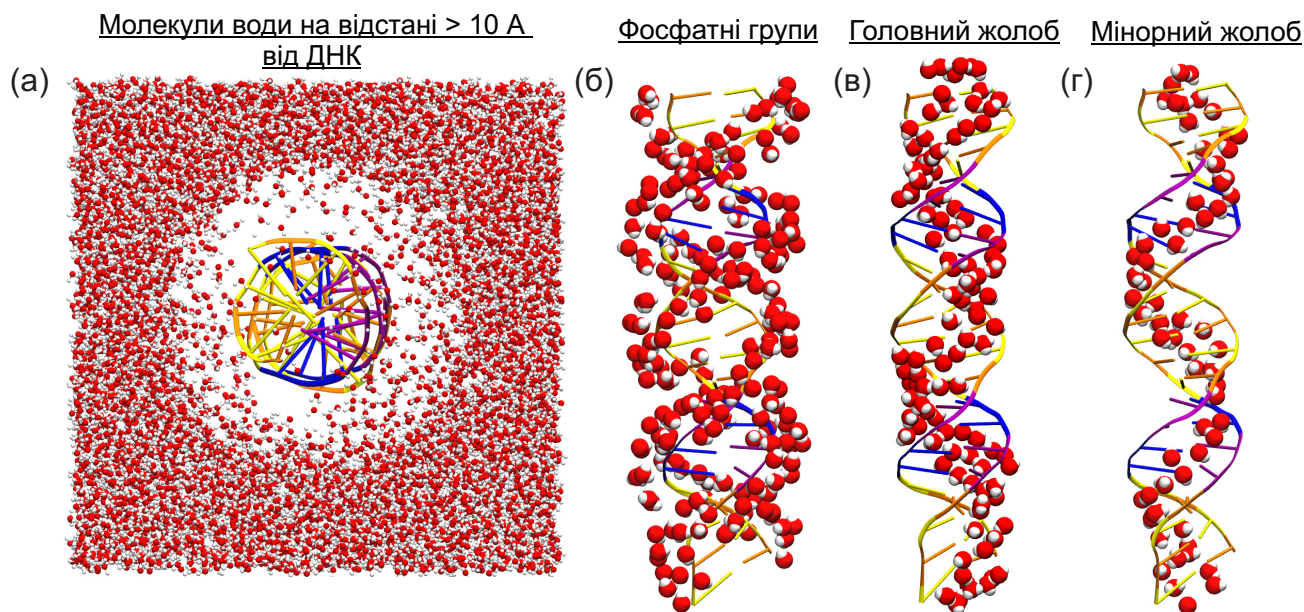


Рис. 3.2: Области іон-гідратної оболонки ДНК розглянуті для аналізу : (а) молекули води, що знаходяться на відстані понад 10 Å від поверхні ДНК; (б) молекули води біля фосфатних груп; (в) молекули води у головному жолобі; (г) молекули води в міnorному жолобі. Нуклеїнові основи ДНК (цитозин, гуанін, аденін і тимін) зафарбовані помаранчевим, жовтим, синім та фіолетовим, відповідно.

спектра. Мода А зміщується на  $\sim 10 \text{ cm}^{-1}$  з частотою  $43 \text{ cm}^{-1}$ . У плечі з центром біля  $\sim 200 \text{ cm}^{-1}$ , ми виділили три коливальні моди (В, D, E) з частотами 114, 183,  $225 \text{ cm}^{-1}$ . Мода С не є спостережною в отриманому спектрі. Мода F характеризується також низькою інтенсивністю та частотою коливань  $\sim 396 \text{ cm}^{-1}$ .

Розрахований спектр для води у головному жолобі ДНК (Рис.3.3в) дещо відрізняється від спектра води біля фосфатних груп. Мода А характеризується частотою  $\sim 46 \text{ cm}^{-1}$ , що на  $10 \text{ cm}^{-1}$  вище, ніж у випадку об'ємної води. У широкий смузі близько  $200 \text{ cm}^{-1}$ , де спостерігаються трансляційні коливання, було виділено моди В, D і E з частотами 101, 185,  $264 \text{ cm}^{-1}$ , відповідно. Як і у випадку області біля  $\text{PO}_4^-$ , мода С не є спостережуваною в спектрі. Мода F отримана з частотою  $\sim 394 \text{ cm}^{-1}$ .

Спектр густини коливальних станів молекул води, локалізованих в міnorному жолобі ДНК, значно відрізняється від досліджуваних областей подвійної спіралі та об'ємної води (Рис.3.3г). Ширина першого піку близько

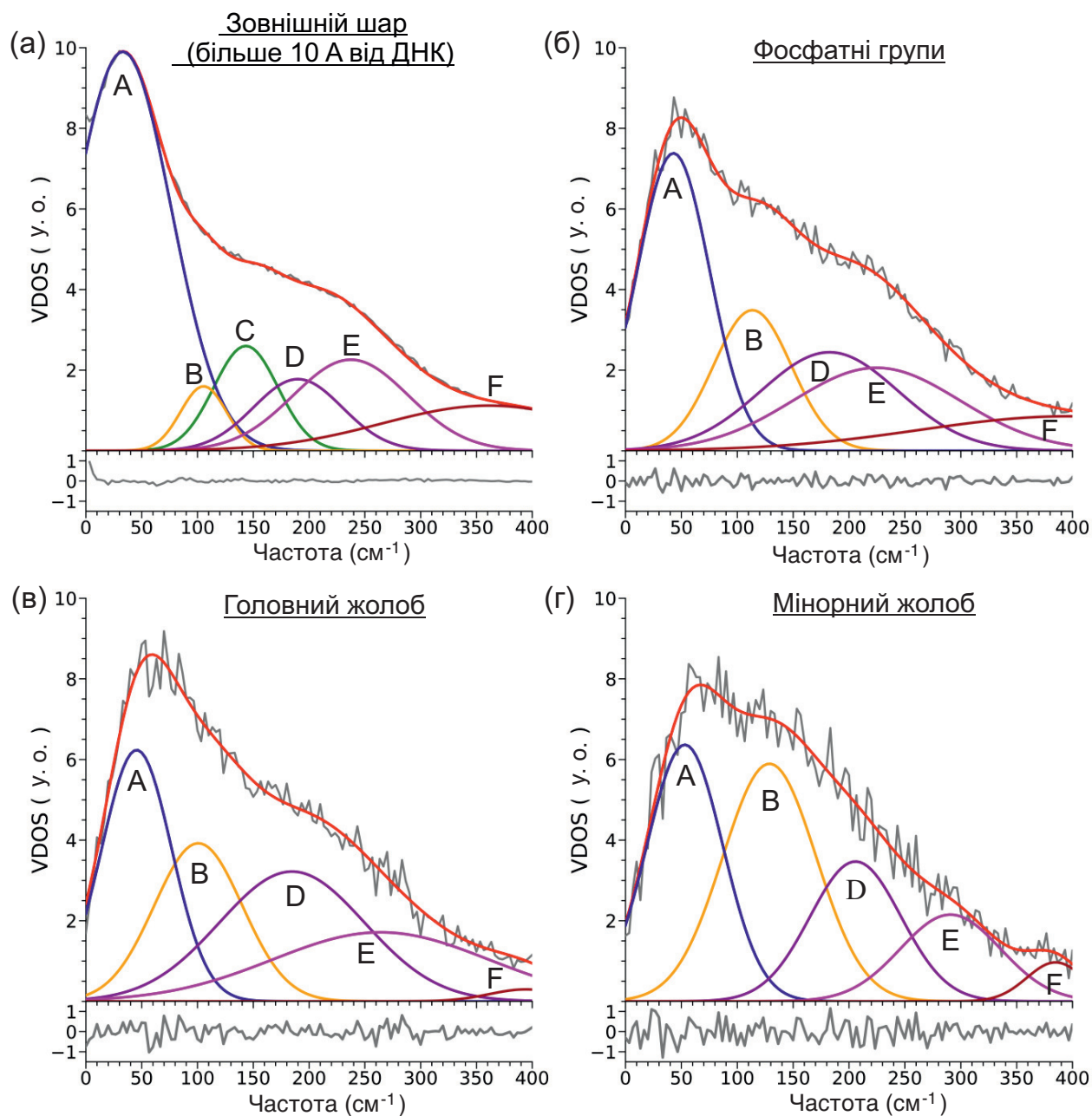


Рис. 3.3: Спектр VDOS атомів оксигену молекул води, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі ДНК. (а) Молекули води у третій гідратній оболонці ( $> 10 \text{ Å}$  від поверхні ДНК). (б) Молекули води, локалізовані біля  $\text{PO}_4^-$ . (в) Молекули води у головному жолобі. (г) Молекули води у міnorному жолобі. Червона лінія позначає апроксимацію (див. підрозділ 3.2). Моді коливань А–F зафарбовані синім, помаранчевим, зеленим, пурпуровим, фіолетовим і коричневим кольорами відповідно. Панель під графіком показує різницю між результатами розрахунку (сіра лінія) та апроксимацією (червона лінія).

$30\text{ см}^{-1}$ , що спостерігається у випадку води в об'ємі, помітно збільшується, де можна виділити моди А, В, D і Е біля  $56, 132, 199, 277\text{ см}^{-1}$ , відповідно. У цьому випадку частота мод коливань зростає приблизно на  $20\text{ см}^{-1}$  порівняно з отриманими у випадку об'ємної води. Як і в інших областях, мода С не є спостережуваною.

Таким чином, коливальна динаміка молекул води поблизу ДНК суттєво відрізняється від коливальної динаміки в об'ємі, що найбільш виражено у випадку внутрішніх областей подвійної спіралі. У випадку всіх проаналізованих областей ДНК, мода F має низьку інтенсивність, тому далі розглядатися не буде. У випадку молекул води, що локалізовані біля подвійної спіралі ДНК, мода С зникає. Враховуючи колективну динаміку молекул води гідратної оболонки ДНК, важливим є проаналізувати характер окремих коливальних мод.

### 3.3.2 Спектри коливань молекул води в об'ємі

Для фізичної інтерпретації мод коливань молекул води в гідратній оболонці ДНК, окремо було досліджено систему об'ємної води (див. описання системи вище, Розділ 3.1). В такому випадку ми маємо можливість напряду порівняти одержані результати з експериментальними даними та даними молекулярної динаміки, що одержані в роботах інших авторів. Розраховані нами спектри VDOS для атомів О води в об'ємі зображені на Рис. 3.4. Отримані частоти коливань, за результатами аналізу шляхом розкладу на гаусові криві, показані в Табл. 3.1. Трансляційні коливання молекул води характеризуються 5 модами коливань в діапазоні спектра  $<300\text{ см}^{-1}$ . Вище  $300\text{ см}^{-1}$  спостерігаються лібрації молекул води, де отримана одна мода. Розрахований спектр дуже подібний до спектра, що отриманий для випадку води зовнішньої гідратної оболонки ДНК (Рис.3.3а).

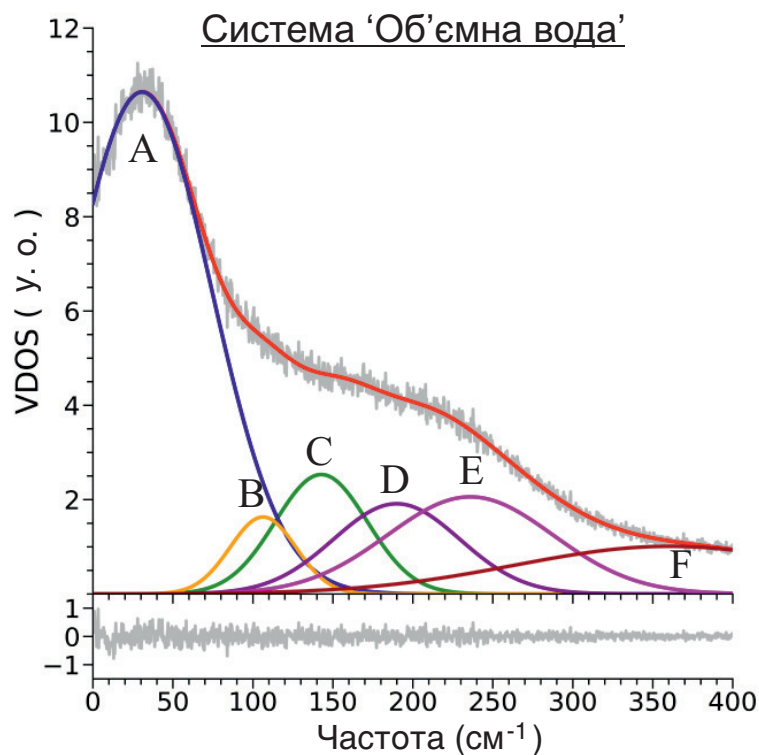


Рис. 3.4: Спектр VDOS атомів кисню молекул води в системі 'об'ємна вода'. Червона лінія позначає апроксимацію. Моді коливань А–F позначені синім, помаранчевим, зеленим, пурпуровим, фіолетовим і коричневим кольорами відповідно. Панель під графіком показує різницю між результатом розрахунку (сіра лінія) та результатом апроксимації (червона лінія).

Для інтерпретації характеру отриманих мод коливань та порівняння результатів з відомими даними ми запропонували наступний метод аналізу. Ми провели моделювання двох систем 'об'ємної води', в яких ми обмежили рухи атомів гідрогену молекул води (див. Додаток 2). У першій системі один атом гідрогену кожної молекули води (атом Н1) було зафіксовано. На наступному кроці ми зафіксували всі атоми гідрогену в системі (атоми Н1 і Н2). Автокореляційні функції швидкості  $C_{\vec{v},i}(t)$  атомів кисню молекул води та густина коливальних станів були розраховані за допомогою рівнянь (3.1) та (3.2). Слід зазначити, що даний аналіз не відображає реальних фізичних властивостей системи, однак він надає якісний опис коливальної поведінки молекул води, важливий для фізичної інтерпретації динаміки системи.

Отримані спектри об'ємної води в системі з зафіксованим атомом Н1



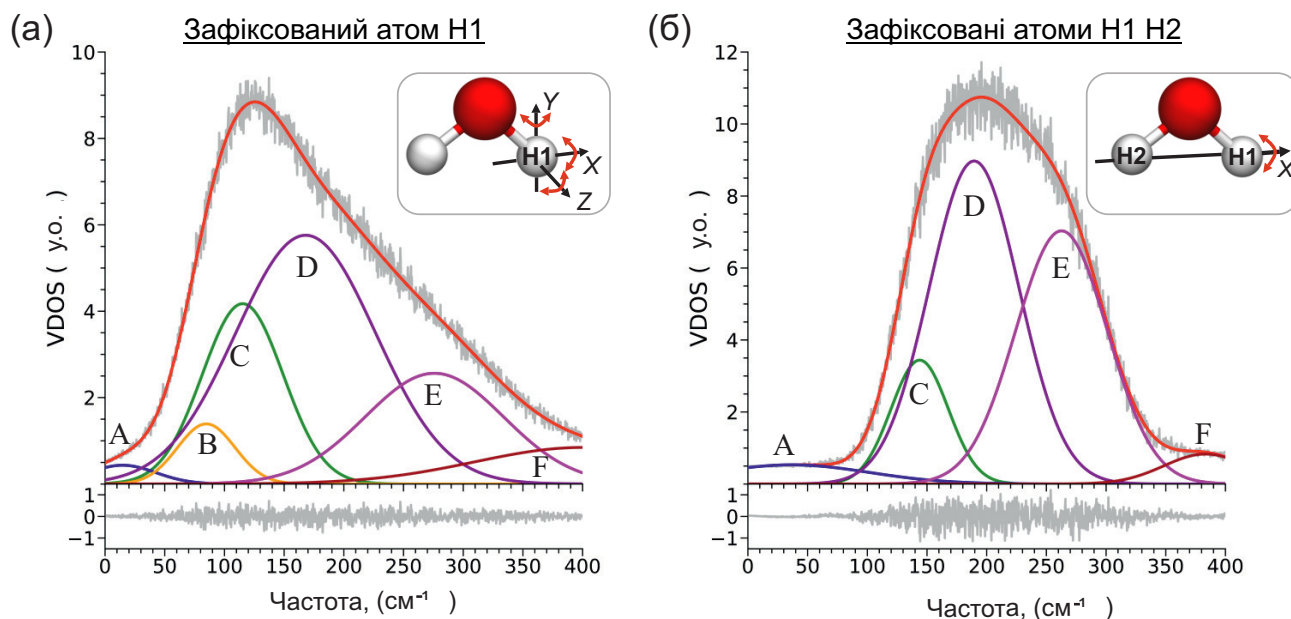


Рис. 3.5: Спектри VDOS систем 'об'ємної води' з: (а) закріпленим одним атомом гідрогену (H1) та (б) закріпленими обидвома атомами гідрогену (H1 та H2). Червона лінія визначає результат апроксимації. Моді коливань А – – F зображені синім, помаранчевим, зеленим, пурпуровим, фіолетовим і коричневим, відповідно. Панель під графіком показує різницю між розрахованими даними та апроксимацією. У правому куті рисунка показані схематично можливі зміщення молекул води навколо осей, що пролягають через зафіксовані атоми гідрогену.

представлені на Рис. 3.5а. В цьому випадку ми виділили чотири моди коливань в діапазоні спектра  $< 300 \text{ cm}^{-1}$ . Інтенсивність низькочастотного піка, спостережного  $\sim 30 \text{ cm}^{-1}$  у випадку об'ємної води, помітно зменшується у порівнянні з "вільною" водою (Рис. 3.4). Спектр для атомів оксигену води в системі з фіксованими атомами H1 і H2 (Рис. 3.5б) характеризується однією широкою смугою біля  $200 \text{ cm}^{-1}$ , де можна виділити три моди, та однією модою з низькою інтенсивністю в області більше ніж  $300 \text{ cm}^{-1}$  в обох випадках.

В обох досліджуваних системах із зафіксованими атомами гідрогену перша мода коливань характеризується низькою інтенсивністю (Табл.3.1). Враховуючи, що обмеження на рух одного атому H1 (Рис.3.5а) призводить до затухання першої моди коливань, тому моду А можна характеризувати як коливання молекули води як цілої. Цей висновок узгоджується з ре-

Табл. 3.1: Порівняння отриманих частот коливань молекул води в досліджуваних системах ‘об’ємна вода’.  
Значення частот показані в  $\text{см}^{-1}$ .

Мода	Об’ємна вода	Зафіксований атом Н1	Зафіксовані атоми Н1 та Н2	Експериментальні дані <a href="#">[56]</a>	
				Частота	Тип коливання
<b>A</b>	31	–	–	~ 60	Згин
<b>B</b>	106	85	–	~ 83	Кручення
<b>C</b>	143	115	144	~ 110	Симетричний розтяг
<b>D</b>	190	168	189	~ 160	Асиметричний розтяг
<b>E</b>	236	276	263	~ 220	Трансл./Рот.



зультатом, отриманим раніше [118], де було показано, що низькочастотна мода характеризує не лише згини (англ. *bending*) водневих зв'язків, але й локальні структурні ефекти. Варто зазначити, що в експериментальних спектрах об'ємної води частота даної моди дорівнює  $\sim 50 \text{ см}^{-1}$  [115, 177, 200]. Зменшення частоти коливань в нашому випадку може бути пояснене тим, що в даній роботі була використана модель жорсткої води (див. підрозділ 3.1). Для перевірки даного припущення ми розраховали VDOS спектр для атомів оксигенів води, де ми моделювали "м'яку" молекулу води, тобто не обмежуючи коливання атомів гідрогену. Результат аналізу показаний на Рис. В2, Додаток В. Також треба взяти до уваги недоліки класичного підходу, який не враховує зміну електронної густини й, тим самим, виключає поляризацію, яка відіграє роль в даних процесах. Для більш точних розрахунків мають бути враховані квантові ефекти. Але, попри кількісні суперечності, отримані результати дозволяють зробити висновок про зв'язок експериментальних значень з визначеними модами коливань молекул води.

Як результат аналізу, можна запропонувати наступну модель для опису коливальної поведінки молекул води в об'ємі (Рис.3.6). Молекули води разом із найближчими сусідами утворюють тетраедричну структуру водневих зв'язків, де можна виділити декілька можливих мод коливань молекул у кластері. Дане представлення загалом характерне для структури льоду, але добре схематично пояснює можливі зміщення в кластерах води в рідкій фазі.

У випадку системи з двома зафіксованими атомами гідрогену динаміка молекул води найбільш обмежена. У цьому випадку можливими є лише коливання навколо осі Н1–Н2 (Рис.3.5б), що накладає обмеження на колективні коливання молекул води. Порівнюючи спектр молекул води із зафіксованими атомами гідрогену та спектр вільної об'ємної води, можна побачити, що мода В не спостерігається у розрахованому спектрі. Згідно з експериментальними даними, мода В характеризує кручення молекули води (англ. *torsion mode*) [56, 180] та схематично представлена на Рис.3.6б. Тому, оскільки можливі лише поступальні рухи атомів оксигену, ми спостерігаємо виключно моди, що пов'язані зі зміною довжини водневих зв'язків. Можна зробити висновок, що моди С, D та Е характеризують зміну довжини водневих зв'язків між

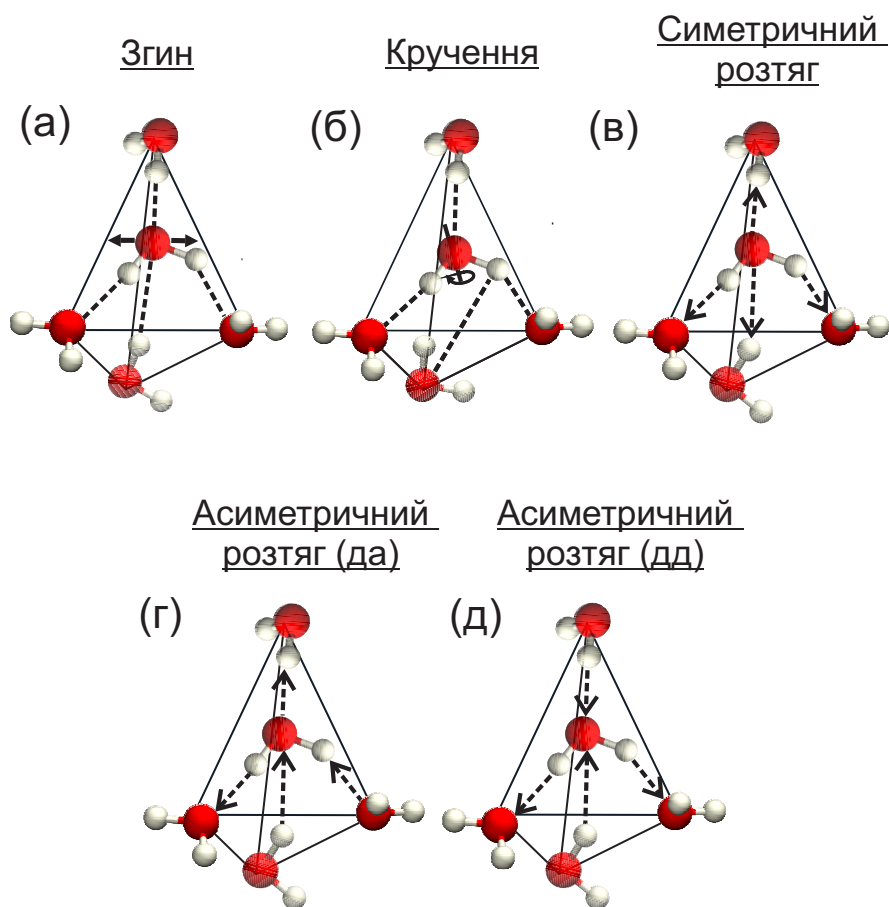


Рис. 3.6: Схематичне зображення мод коливань молекул води у кластерах. Стрілками показані можливі зміщення молекул води. (а) Коливання молекули води як єдиної цілої (згин водневих зв'язків, англ. *bending*); (б) Кручення молекули води (англ. *torsion mode*); (в) Симетричний розтяг водневих зв'язків; (г) Асиметричний розтяг водневих зв'язків, де 'да' позначає протифазні коливання донора та акцептора водневого зв'язку; (д) Асиметричний розтяг водневих зв'язків, де 'дд' позначає зміщення молекул у протифазі, які є донорами водневого зв'язку.

молекулами води у кластері. Крім того, враховуючи можливі зміщення молекул води відносно центральної молекули, можна виділити декілька мод коливань Н-зв'язку. Симетричний розтяг характеризує синхронне зміщення молекул води в кластері відносно центральної молекули (Рис.3.6в). Мода асиметричного розтягу Н-зв'язків пов'язана з коливаннями молекул води, що порушують симетрію коливань відносно центральної молекули. Було показано, що дана мода має вищу частоту, ніж симетричні коливання [56]. У випадку асиметричного розтягу Н-зв'язків, можна виділити декілька режимів

зміщень відповідно до того, як це описано в роботі [66], що схематично представлено на Рис. 3.6г, д. Було показано, що у спектрі об'ємної води можна виокремити донорно-акцепторні та донорно-донорні моди коливань, що визначає партнерів водневого зв'язку, що коливаються в протифазі. Раніше було показано [66], що мода, пов'язана з донорно-акцепторним (да) режимом асиметричних коливань, має нижчу частоту, ніж у випадку донорно-донорних (дд) коливань. Порівнюючи ці дані з нашими результатами, ми можемо зробити висновок, що мода С має характеризувати симетричний розтяг водневого зв'язку, тоді як D характеризує асиметричний розтяг. Мода Е обговорюється в різних дослідженнях і пов'язана з трансляційними або трансляційними/ротаційними коливаннями молекули води [56, 66, 112]. Однак, як показує наш аналіз, у системі з зафіксованими атомами Н1 і Н2, молекули води дуже обмежені й не можуть здійснювати обертання відносно атома оксигену (лібрації). Таким чином, мода Е, швидше за все, має характеризувати коливання Н-зв'язків.

### **3.4 Особливості коливальної динаміки молекул води іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК**

Аналіз кореляцій швидкостей молекул води в гідратній оболонці ДНК, отриманий з траєкторій МД симуляцій, показав, що коливальна динаміка молекул води іон-гідратної оболонки навколо подвійної спіралі істотно відрізняється від динаміки води в об'ємі. Порівняння частот коливань молекул води в різних областях ДНК та води в об'ємі показано в Таблиці 3.2.

У випадку молекул води, що знаходяться на відстані понад 10 Å від поверхні ДНК, їх коливальна динаміка не відрізняється від випадку об'єму. Зокрема, у випадку моди А, що лежить близько 30  $\text{cm}^{-1}$  та характеризує коливання води як цілої, ми спостерігаємо зміщення частоти коливань в область високих частот у випадку молекул води, локалізованих біля поверхні ДНК. Це узгоджується з отриманим раніше результатом у випадку гідратної оболонки білків [25, 65]. Водночас, плече в спектрах з центром біля 200  $\text{cm}^{-1}$  не зміщується як для води у зовнішній та внутрішній областях подвійної

Табл. 3.2: Порівняння отриманих частот коливань молекул води, розташованих у різних областях подвійної спіралі ДНК. Значення частот показані в  $\text{см}^{-1}$ .

Мода	Система 'ДНК-вода'				Тип коливання
	Зовнішня оболонка	Фосфатні групи	Головний жолоб	Мінорний жолоб	
<b>A</b>	32	43	46	56	Згин
<b>B</b>	106	114	101	132	Кручення
<b>C</b>	143	–	–	–	Симетричний розтяг
<b>D</b>	190	183	185	199	Асиметричний розтяг (да)
<b>E</b>	237	225	264	277	Асиметричний розтяг (дд)

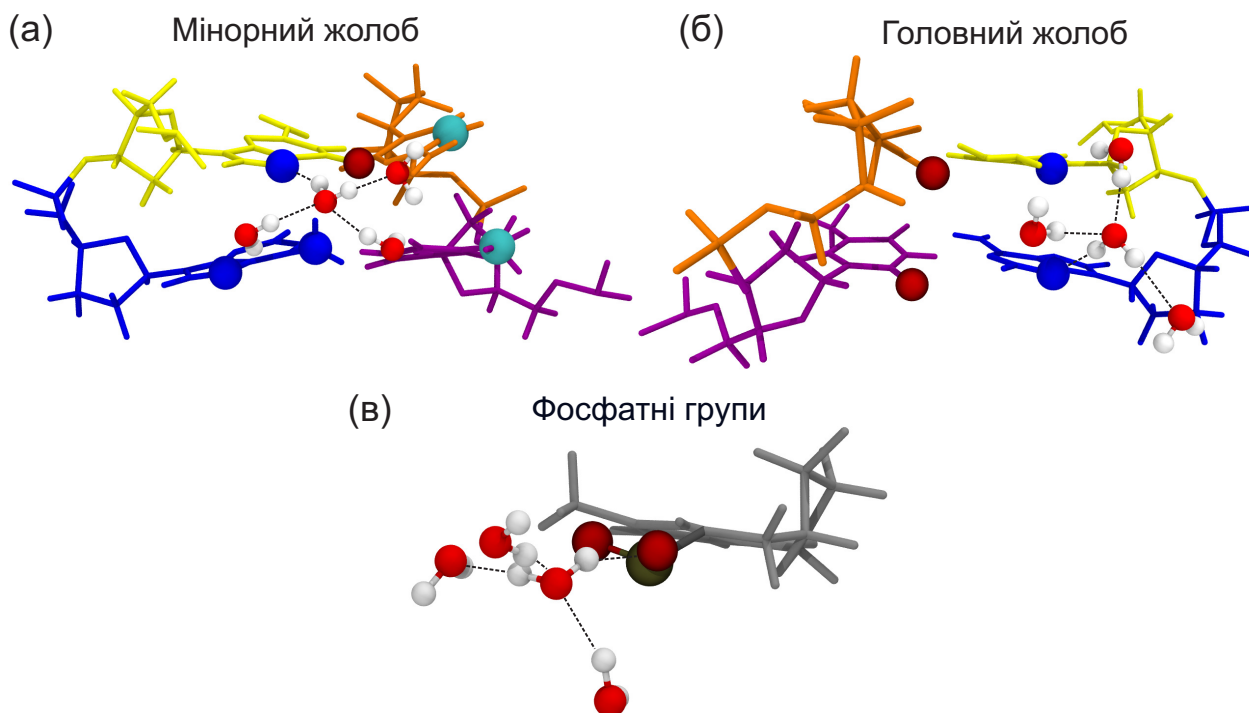


Рис. 3.7: Кластери молекул води біля поверхні ДНК. У кожному кластері одна молекула води заміщена атомом ДНК. (а) Кластер молекул води у мінорному жолобі; (б) Кластер молекул води у головному жолобі; (в) Кластер молекул води біля фосфатної групи. Аденін зафарбований синім кольором, гуанін — жовтим, цитозин — помаранчевим, а тимін — фіолетовим. Референтні атоми ДНК зафарбовані різними кольорами: N (синій), O (червоний) і C<sub>5</sub> (блакитний).

спіралі, так і у випадку системи 'об'ємна вода'. Порівняння отриманих результатів для води в об'ємі та води поблизу поверхні ДНК показує, що мода С не спостерігається. Дана мода характеризує симетричний розтяг Н-зв'язків у кластерах води з частотою  $\sim 143 \text{ см}^{-1}$ . Затухання моди С можна пояснити тим, що зміщення молекул води обмежені через формування зв'язків з атомами ДНК. У цьому випадку коливальні моди, присутні в спектрах об'ємної води, можуть не спостерігатися, оскільки молекули води в кластерах заміщуються атомами ДНК, що порушує симетрію коливань відносно центральної молекули води. Даний висновок можна побачити на сніпшотах з траєкторій моделювання (Рис. 3.7).

Порівняння результатів для головного жолоба та  $\text{PO}_4^-$  показує, що моди А і D мають близькі значення частот коливань. Частотний зсув спостережний у

випадку моди кручення (В) та моди несиметричних розтягів Н-зв'язку (Е). У випадку молекул води, що формують зв'язки з атомами в головному жолобі, мода В характеризується нижчою частотою коливань (приблизно на  $10\text{ см}^{-1}$ ) у порівнянні з  $\text{PO}_4^-$  і має значення, близьке до об'ємної води. Частота коливань моди Е збільшується у внутрішніх областях ДНК з найбільшим значенням ( $277\text{ см}^{-1}$ ) в мінорному жолобі. Мода D характеризується найвищою частотою  $\sim 199\text{ см}^{-1}$  у мінорному жолобі, в той час як найнижча частота коливань спостережна у випадку областей головного жолобу та  $\text{PO}_4^-$ . Виділені моди коливань у мінорному жолобі помітно зміщуються у височастотну область спектра. Трансляційні моди, що характеризують розтяг водневих зв'язків, спостерігаються в тій же області частот, що було отримано раніше за допомогою теоретичної моделі (Розділ 2), де ми отримали частоти коливань в діапазоні від  $160$  до  $210\text{ см}^{-1}$ .

Розраховані з молекулярно-динамічних траєкторій спектри VDOS можна порівняти з відомими експериментальними даними. Так, можна виділити декілька мод в діапазоні спектра  $< 300\text{ см}^{-1}$  [82, 141, 184]. У даних експериментах були використані зразки вологих плівок ДНК, що містять близько 2000 молекул води на нуклеотид. Навіть при умові високої концентрації ДНК значний внесок в отриманих спектрах буде від об'ємної води. Тому для експериментального спостереження коливальних мод молекул води іон-гідратної оболонки потрібні дегідратовані плівки ДНК.

Отримані моди, що характеризують колективну динаміку гідратної оболонки навколо подвійної спіралі ДНК, мають бути чутливими до впливу інших біологічних макромолекул. Зокрема, білково-нуклеїнова взаємодія має впливати на динаміку води навколо ДНК та протеїну. Очікується, що процес білково-нуклеїнового розпізнавання розпочинається задовго до безпосереднього контакту між макромолекулами. Гідратні оболонки ДНК та протеїну повинні характеризуватись скорельованими коливаннями молекул води, що і визначає їх взаємодію.

## Підсумки розділу

Для вивчення колективної динаміки молекул води іон-гідратної оболонки макромолекули ДНК були проведені молекулярно-динамічні моделювання систем з ДНК та об'ємної води. В результаті були розраховані та проаналізовані спектри густини коливальних станів молекул води, що локалізовані у різних областях іон-гідратної оболонки ДНК (зовнішня оболонка, фосфатні групи, головний та мінорний жолоби) та в чистому розчині. В результаті були виділені шість мод коливань в діапазоні спектра  $<400\text{ см}^{-1}$  та запропонований підхід для фізичної інтерпретації виділених мод коливань молекул води. Отримані результати показали, що колективна коливальна динаміка молекул води гідратної оболонки ДНК суттєво відрізняється від випадку молекул води в об'ємі. Дана відмінність виникає внаслідок взаємодії молекул води з атомами ДНК, що обмежують їх мобільність. У розрахованих спектрах низькочастотна мода коливань зсувається в високочастотну область спектра на  $\sim 15\text{--}20\text{ см}^{-1}$ . Даний ефект найбільш виражений для молекул води, що локалізовані в мінорному жолобі ДНК. Показано, що взаємодія молекул води з атомами поверхні подвійної спіралі ДНК призводить до затухання моди коливань симетричних розтягів водневих зв'язків між молекулами води, що спостерігається у спектрах об'ємної води.

# Розділ 4

## Ефекти іонів лужних металів в динаміці коливань іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК

У попередніх розділах ми вивчали коливальну динаміку лише молекул води іон-гідратної оболонки ДНК. Але варто зауважити, що протийони лужних металів, взаємодіючи з молекулами води, структурують або, навпаки, порушують організацію молекул води навколо ДНК (див. Розділ 1). В свою чергу, ДНК також взаємодіє з іонами та водою, і, як було показано раніше, локалізація молекул води навколо подвійної спіралі суттєво впливає на коливальну динаміку гідратного шару. Коливання протийонів лежать в тому ж частотному діапазоні, що й колективна динаміка молекул води гідратної оболонки ДНК, а також конформаційні коливання подвійної спіралі.

У даному розділі для вивчення коливальної динаміки протийонів, ДНК та молекул води було запропоновано два незалежні підходи для розрахунку коливальних спектрів: на основі автокореляцій швидкостей та автокореляцій дипольних моментів. Підхід на основі розрахунку кореляцій диполів раніше застосовувався в дослідженнях молекул білків у водних розчинах [5, 65], а також систем води та іонів [158], показавши узгодженість з експериментом. Підхід на основі розрахунку кореляцій швидкостей був використаний нами раніше (див. Розділ 3). Результати розділу представлені автором у статті в журналі Journal of Physical Chemistry B (Q1) [17] та доповідалися на семінарах інституту [4]. Підсумки наукової школи-семінару, де було проведено доповідь, опубліковані у [125].



## 4.1 Деталі молекулярно-динамічної симуляції

Були проведені молекулярно-динамічні моделювання п'яти різних систем, що складалися з подвійної спіралі ДНК, оточеної молекулами води та протийонами лужних металів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{K}^+$ ). Додатково було промодельовано п'ять систем з молекулами води та відповідними солями ( $\text{LiCl}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{RbCl}$  та  $\text{CsCl}$ ). Деталі симуляцій описані далі.

### 4.1.1 Молекулярно-динамічні параметри систем з ДНК

ДНК представлена у вигляді фрагмента В-ДНК з 24 парами нуклеїнових основ послідовністю: d(CGCGAATTCGCGCGCGAATTCGCG), що є двома додекамерами Дікерсона-Дрю [44]. Фрагмент ДНК поміщений у куб води з довжиною ребра  $\sim 106$  Å. Негативні заряди фосфатних груп ДНК спочатку були нейтралізовані 46 позитивно зарядженими іонами металів, а потім до системи була додана відповідна сіль ( $\text{LiCl}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{RbCl}$  та  $\text{CsCl}$ ) у концентрації 0.1 М. В сумі, кожна система з ДНК містила 115843 атомів. Деталі систем показані у Таблиці 4.1 та схематичне зображення системи ДНК-вода-іони представлено на Рис. 4.1. Періодичні граничні умови були прикладені до всіх досліджуваних систем.

МД симуляції були виконані за допомогою програмного пакета GROMACS [1] з силовим полем AMBER parmbsc1 для ДНК [69], моделлю TIP3P для молекул води [75] та параметрами Joung-Cheatham [76] для іонів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{K}^+$ ). Довжини хімічних зв'язків з атомами гідрогену були зафіксовані за допомогою алгоритму LINCS [63]. Для обчислення далекодіючих електростатичних взаємодій використовувався метод Евальда (англ. *particle meshed Ewald*) [37]. Радіуси вмикання (англ. *switching distance*) та обрізання (англ. *cutoff distance*) становили 8 Å та 10 Å, відповідно. Крок інтегрування за часом (англ. *time step*) становив 2 фс.

Після мінімізації енергії системи були проведені симуляції у NVT та NPT ансамблях протягом 10 нс. Постійна температура підтримувалася (300 K) за допомогою термостата V-rescale [22]. Постійний тиск в системі (1 бар) підтримувався за допомогою баростата Парініелло-Рахмана (англ. *Parrinello-*

*Rahman*) [120]. Після початкового врівноваження системи врівноважувалися в ансамблі NVT протягом 300 нс.

#### 4.1.2 Молекулярно-динамічні параметри систем сольових розчинів

Системи з молекулами води та з різними солями протийонів лужних металів представлені у формі куба з довжиною ребра  $\sim 64$  Å. Періодичні граничні умови були прикладені до всіх систем з водою та іонами. Кожна система об'ємної води складалася з 25650 атомів. До систем було додано сіль концентрацією 0.15 М. В даному випадку концентрація солі була збільшена для збільшення статистики для подальшого коливального аналізу. При підвищенні концентрації солі ми тим самим збільшуємо кількість пар іонів у змодельованих системах. Концентрацію солі для обох типів систем (ДНК-вода-іони та сольовий розчин) було обрано близькою до фізіологічного рівня (0.15 М) [149]. Очікується, що збільшення концентрації солі в системі вище даної може спричинити додаткові ефекти в спектрах, зокрема в спектрі ДНК, що є цікавою темою для вивчення. Однак зауважимо, що варіація концентрації солей не є метою даної роботи. Для перевірки впливу збільшення концентрації солі в системах з водою ми додатково отримали молекулярно-динамічну симуляцію, де встановили концентрацію, рівну 0.1 М. Даний тестовий розрахунок був зроблений для системи NaCl. Для валідації наших результатів ми розраховували спектр поглинання світла для даної системи і порівнювали з результатами для концентрації 0.15 М. Результат показаний у Додатку Г, Рис. Г11.

Всі інші параметри моделювання були встановлені так само, як і у випадку систем з ДНК. Деталі систем вода-іони показані у Таблиці 4.1.

Після мінімізації енергії були проведені симуляції в ансамблях NVT та NPT протягом 5 нс. Після початкового, короткого врівноваження параметрів було проведено врівноваження в ансамблі NVT протягом 150 нс.

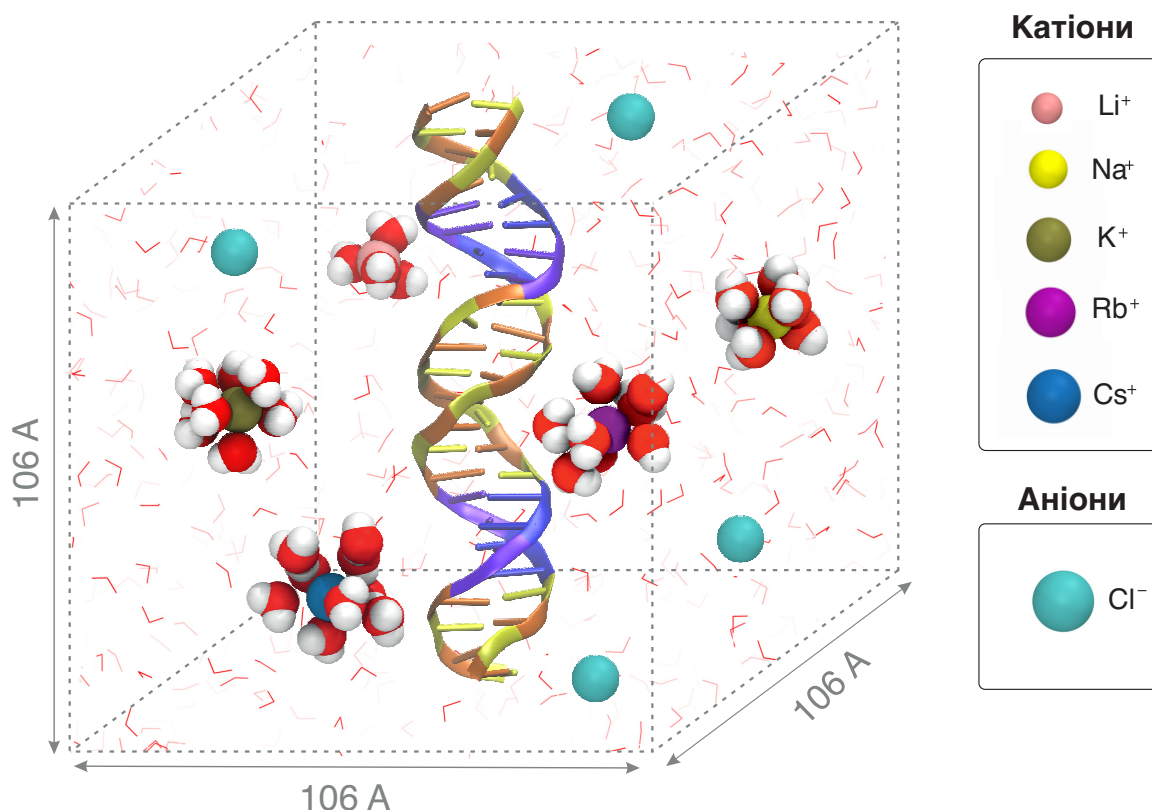


Рис. 4.1: Схематичне представлення змодельованих систем, що містять подвійну спіраль ДНК, молекули води та сіль ( $\text{LiCl}$ ,  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ ,  $\text{RbCl}$  або  $\text{CsCl}$ ). На рисунку катіони оточені молекулами води, що утворюють гідратну оболонку навколо. Протийони  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  та  $\text{Cl}^-$  зафарбовані в кораловий, жовтий, коричневий, фіолетовий, синій і блакитний відповідно. Нуклеотиди ДНК (цитозин, гуанін, аденін і тимін) зафарбовані помаранчевим, жовтим, синім і фіолетовим кольорами.

Табл. 4.1: Деталі системи моделювання. Розмір комірки моделювання кожної системи показано в  $\text{\AA}^3$ . Представлена кількісна характеристика досліджуваних систем, включаючи кількість пар основ ДНК (у випадку систем з ДНК), молекул води та іонів.

Назва системи	Пари основ ДНК	Розмір комірки	Молекули води	Іони (катіони/аніони)
LiDNA	24	106	38,045	118 ( $\text{Li}^+$ ) / 72 ( $\text{Cl}^-$ )
NaDNA	24	106	38,045	118 ( $\text{Na}^+$ ) / 72 ( $\text{Cl}^-$ )
KDNA	24	106	38,045	118 ( $\text{K}^+$ ) / 72 ( $\text{Cl}^-$ )
RbDNA	24	106	38,045	118 ( $\text{Rb}^+$ ) / 72 ( $\text{Cl}^-$ )
CsDNA	24	106	38,045	118 ( $\text{Cs}^+$ ) / 72 ( $\text{Cl}^-$ )
LiCl	–	64	8,534	24 ( $\text{Li}^+$ ) / 24 ( $\text{Cl}^-$ )
NaCl	–	64	8,534	24 ( $\text{Na}^+$ ) / 24 ( $\text{Cl}^-$ )
KCl	–	64	8,534	24 ( $\text{K}^+$ ) / 24 ( $\text{Cl}^-$ )
RbCl	–	64	8,534	24 ( $\text{Rb}^+$ ) / 24 ( $\text{Cl}^-$ )
CsCl	–	64	8,534	24 ( $\text{Cs}^+$ ) / 24 ( $\text{Cl}^-$ )

## 4.2 Методи аналізу даних

В даному розділі було використано два підходи для аналізу даних для вивчення коливань ДНК, молекул води та іонів лужних металів: розрахунок спектра поглинання світла та коливальної густини станів. Спектр поглинання світла може бути розрахований на основі флуктуацій диполів, що можна розрахувати з МД траєкторій [16,106,143]. Вираз для розрахунку коефіцієнта поглинання записують як перетворення Фур'є кореляційної функції повних дипольних моментів системи. Було показано, що це еквівалентно запису кореляційної функції похідних повних дипольних моментів за часом [16]. Даний підхід використаний тут через незалежність розрахунків від вибору початку системи координат. Таким чином, запишемо коефіцієнт поглинання як:

$$\alpha(\omega) = F(\omega) \int_{-\infty}^{\infty} \left\langle \frac{d\mathbf{M}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}}{dt}(t) \right\rangle e^{-i\omega t} dt, \quad (4.1)$$

де  $\mathbf{M}$  - повний дипольний момент.  $\mathbf{M}$  для системи ДНК-вода-іони записується як сума дипольних моментів компонентів системи:

$$\mathbf{M} = \mathbf{M}_{DNA} + \mathbf{M}_{ion} + \mathbf{M}_{water}, \quad (4.2)$$

та вираз для повного дипольного моменту системи вода-іони виглядає як:

$$\mathbf{M} = \mathbf{M}_{ion} + \mathbf{M}_{water}. \quad (4.3)$$

У рівнянні (4.1),  $F(\omega)$  – залежний від частоти префактор, записаний як [143]:

$$F(\omega) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{2\pi}{k_B T} \frac{1}{3Vcn(\omega)}. \quad (4.4)$$

де  $\epsilon_0$  – це діелектрична стала вакууму,  $V$  – об'єм системи,  $c$  – швидкість світла,  $n(\omega)$  – залежний від частоти показник заломлення розчину,  $T$  – температура, а  $k_B$  – константа Больцмана. Спектр поглинання представлений як добуток  $\alpha(\omega)n(\omega)$ .

Спектр поглинання включає внески як автокореляцій, так і крос-кореляцій диполів молекул води, іонів та ДНК. Тому вираз для кореляцій повного дипольного моменту (4.2) та (4.3) елементів систем ДНК-вода-іони та вода-іони можна записати відповідно як:

$$\begin{aligned} \left\langle \frac{d\mathbf{M}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}}{dt}(t) \right\rangle &= \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{DNA}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{DNA}}{dt}(t) \right\rangle + \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(t) \right\rangle + \\ &+ \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(t) \right\rangle + \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{DNA}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(t) \right\rangle + \\ &+ \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{DNA}}{dt}(t) \right\rangle + \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{DNA}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(t) \right\rangle + \\ &+ \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{DNA}}{dt}(t) \right\rangle + \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(t) \right\rangle + \\ &+ \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(t) \right\rangle, \end{aligned} \quad (4.5)$$

$$\begin{aligned}
\left\langle \frac{d\mathbf{M}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}}{dt}(t) \right\rangle &= \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(t) \right\rangle + \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(t) \right\rangle + \\
&+ \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(t) \right\rangle + \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(t) \right\rangle.
\end{aligned}
\tag{4.6}$$

У даній роботі нас цікавлять індивідуальні внески компонентів системи. Тому були враховані тільки автокореляції (ДНК-ДНК, іони-іони, вода-вода), а члени крос-кореляції було опущено. Вираз для коефіцієнта поглинання системи ДНК-вода-іони тепер може бути переписаний у вигляді:

$$\begin{aligned}
\alpha(\omega) = F(\omega) \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega t} dt &\left[ \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{DNA}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{DNA}}{dt}(t) \right\rangle + \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(t) \right\rangle + \right. \\
&\left. + \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(t) \right\rangle \right].
\end{aligned}
\tag{4.7}$$

Та аналогічно для системи вода-іони:

$$\begin{aligned}
\alpha(\omega) = F(\omega) \int_{-\infty}^{\infty} e^{-i\omega t} dt &\left[ \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{ion}}{dt}(t) \right\rangle + \right. \\
&\left. + \left\langle \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(0) \cdot \frac{d\mathbf{M}_{water}}{dt}(t) \right\rangle \right],
\end{aligned}
\tag{4.8}$$

Важливо зазначити, що зазвичай в експериментах коливальні спектри отримують шляхом віднімання розчину. Але, не дивлячись на те, що в нашому аналізі, ми не віднімали спектр води від загального спектра системи, наш підхід ефективно враховує індивідуальні ефекти молекул води, ДНК та іонів. Використовуючи автокореляції диполів та швидкостей для кожного компонента систем (ДНК, вода та іони) окремо, ми можемо виділити внески кожної складової систем.

Для аналізу низькочастотної області спектра, де деякі моди може

бути складно розрізнити в отриманих спектрах поглинання, ми додатково розраховували густину коливальних станів, як було показано у Розділі 3.

Для розрахунку спектрів поглинання та VDOS з молекулярно-динамічних траєкторій, ми провели додаткове врівноваження систем в статистично незалежному мікроканонічному ансамблі (NVE). З останніх 100 нс траєкторій систем ДНК і води кожні 1 нс була використана як початкова точка для коротких 100 пс симуляцій з часовим кроком 1 фс, а швидкості були записані кожні 4 фс.

### 4.3 Інфрачервоні спектри систем ДНК у різних розчинах солей хлоридів

Коефіцієнт поглинання був розрахований для компонентів (ДНК, вода, іони) усіх розглянутих систем, використовуючи рівняння (4.7). Для зменшення шуму в обчислених спектральних даних ми застосували процедуру згладжування. Спектри ДНК та розчину (води та іонів) були згладжені за допомогою методу конволюції з вікном Гауса. Зазначимо, що вікно Гауса — це тип віконної функції, яка використовується в обробці сигналів. Вікно Гауса в пакеті *Python scipy.signal.windows.*, за допомогою якого було здійснено згладжування розрахованих даних, визначено як:  $\omega(n) = e^{-\frac{1}{2}(n/\sigma)^2}$ , де  $\sigma$  — стандартне відхилення та  $n$  позначає індекс (від 0 до  $N - 1$ ). Оригінальні спектри додатково надані у Додатку Г, Рис. Г1 та Рис. Г2.

#### 4.3.1 Інфрачервоний спектр ДНК

Розрахований спектр ДНК представлений на Рис. 4.2 для систем з різними солями (Табл. 4.1). Положення розрахованих піків інфрачервоних спектрів поглинання ДНК та їх порівняння з експериментальними даними показані у Табл. 4.2. В області спектра від 700 до 1300  $\text{cm}^{-1}$  спостерігаються коливання цукрово-фосфатного остова ДНК, де характерні маркери В-ДНК спостерігаються приблизно з частотою 835 і 1093  $\text{cm}^{-1}$ , що характеризують О–Р–О розтяг та симетричний розтяг  $\text{PO}_2^-$  [8, 10, 142, 157, 168, 169]. Моді ножичних (англ. *scissor*) коливань 2'CH<sub>2</sub> дезоксирибози та симетричних

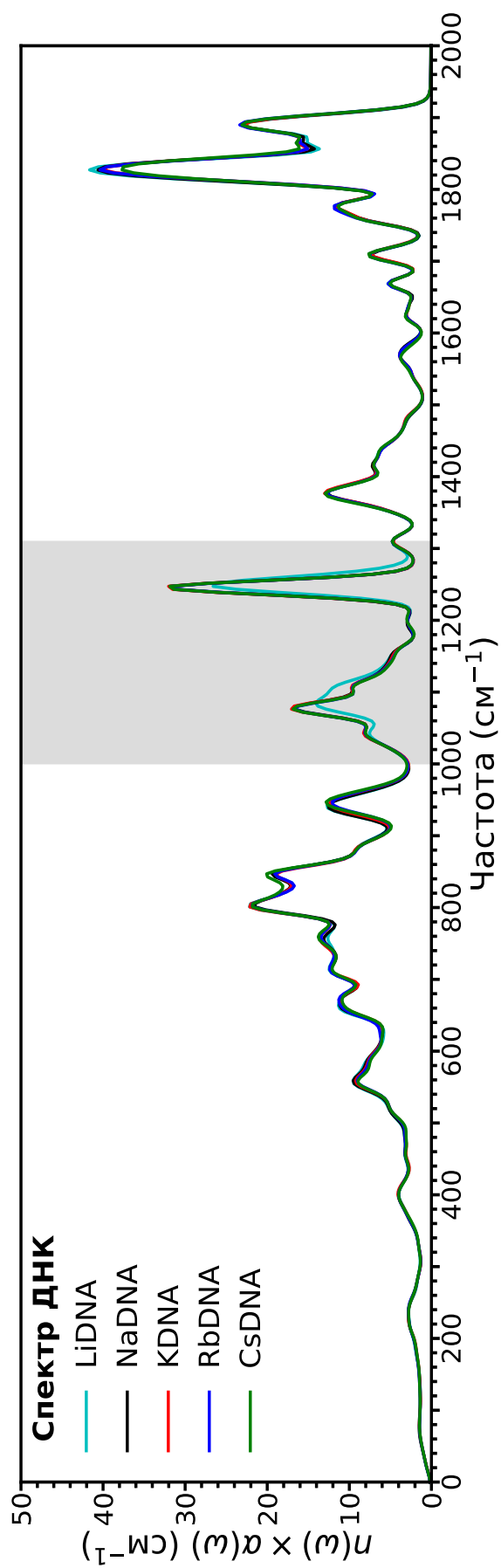


Рис. 4.2: Згладжені інфрачервоні спектри подвійної спіралі ДНК для різних систем: LiDNA, NaDNA, KDNA, RbDNA та CsDNA зображені блакитним, чорним, червоним, синім та зеленим відповідно. Діапазон спектра, що виділений сірим, показує найбільш помітний зсув частоти у випадку системи LiDNA.



розтягів  $\text{PO}_2^-$  спостережені з частотами  $\sim 1420$  та  $1230 \text{ см}^{-1}$  [8, 10, 142, 157, 168]. Коливання подвійних зв'язків нуклеїнових основ лежать в частотному діапазоні від  $\sim 1300$  до  $1800 \text{ см}^{-1}$  [8, 10, 142, 157, 168, 169]. Наші результати добре узгоджуються з відомими даними інфрачервоної спектроскопії та комбінаційного розсіяння світла в діапазоні спектра від  $600$  до  $1300 \text{ см}^{-1}$ . Однак помітний частотний зсув у високочастотну область спостерігається в діапазоні вище  $1300 \text{ см}^{-1}$  (див. Табл. 4.2). Цю розбіжність можна пояснити силовим полем та методами моделювання. Зауважимо, що в даній роботі ми використовували класичне силове поле для моделювання [69], яке не враховує ефекти поляризації. Відомо, що нуклеїнові основи характеризуються високою поляризованістю [9], що слід враховувати для коректного відображення коливальних мод у високочастотному спектральному діапазоні у розрахунках.

Порівняння розрахованих інфрачервоних спектрів для ДНК з різними солями іонів лужних металів показує, що вплив різних іонів на коливання атомних груп макромолекули у високочастотному діапазоні спектра ( $600\text{--}2000 \text{ см}^{-1}$ ) є незначним. Винятком є лише випадок системи  $\text{LiDNA}$ , де спостерігаються зміни у спектрі у діапазоні від  $1000$  до  $1200 \text{ см}^{-1}$ , де лежать коливання остова ДНК (Таблиця 4.2). Зокрема, спостерігається розширення піка близько  $\sim 1080 \text{ см}^{-1}$  (виділено сірим на Рис. 4.2). Для аналізу діапазону спектра, де ми спостерігаємо можливий зсув частот, дана область була апроксимована чотирма гаусовими кривими, що відповідають кількості спостережуваних смуг. Оскільки зміни в спектрах не спостерігались для жодних з солей, окрім  $\text{Li}^+$ , ми спочатку розклали спектри для  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  та  $\text{Rb}^+$ , для того, щоб отримати параметри (амплітуду, ширину та центр піка). Далі, для спектрів  $\text{Li}^+$  ми зафіксували значення  $\sigma$ , отримане з попередніх апроксимацій, та змінювали два інші параметри (амплітуди та центри піків). Результати апроксимації показані на Рис.4.3 та параметри апроксимації представлені в Додатку Г, Таблиця Г1. Наш аналіз показав, що для ДНК з іонами  $\text{Li}^+$  інтенсивність моди з частотою  $\sim 1080 \text{ см}^{-1}$  зменшується, тоді як інтенсивність моди  $\sim 1110 \text{ см}^{-1}$  зростає, що призводить до розширення піка.

Для розуміння спостережуваного в розрахунках ефекту спричиненого іонами  $\text{Li}^+$ , були розраховані радіальні функції розподілу та координаційні

Табл. 4.2: Порівняння виділених мод у розрахованих спектрах ДНК у різних сольових розчинах з відомими експериментальними даними. В останньому стовпчику d, A, T, G і C позначають дезоксирибозу, аденін, тимін, гуанін і цитозин, відповідно. Мода "дихання основи" та "основа" позначають англ. *ring breathing* та *ring mode*, відповідно. Положення піків були визначені за допомогою комп'ютерного коду, реалізованого у пакеті SciPy, Python.

Розраховані частоти, (см <sup>-1</sup> )					Експериментальні частоти, (см <sup>-1</sup> )					Моди
LiDNA	NaDNA	KDNA	RbDNA	CsDNA	LiDNA	NaDNA	KDNA	RbDNA	CsDNA	
558	559	559	559	559		497 [142], 499 [168]	~681 [184]	~682 [184]	~680 [184]	PO <sub>2</sub> ножки
663	668	663	671	671	683 [184]	682 [10, 142], 681 [168]	~728 [184]	~730 [184]	~729 [184]	Дихання основи (G)
713	713	713	713	713	729 [184]	729 [142, 168], 722 [201]	~749 [184]	~753 [184]	~748 [184]	Дихання основи (A)
755	755	755	759	759	749 [184]	750 [142], 751 [168], 740 [201]	~781 [184]	~787 [184]	~781 [184]	Дихання основи (T)
801	805	801	801	801	783 [156], ~787 [184]	787 [142], 784 [10, 168], 794 [201]	~834 [184]	~834 [184]	~834 [184]	Дихання основи (C)
847	847	847	847	847	842 [156], 834 [184]	836 [10, 142, 157], 834 [168], 820 [201]				O-P-O розтяг
943	943	943	947	947	974 [156]	970 [8, 142, 187], 966 [157, 165, 201]				C-C розтяг (d)
1043	1043	1043	1043	1043	1020 [156]	1015, 1024 [165, 201]				Остов: C-O (d), C-C (d) розтяг, PO <sub>2</sub> симетричний розтяг
1085	1076	1076	1076	1076	1056 [156]	1056 [142], 1054 [168, 187, 201], 1069 [8, 157, 165]				
-	1106	1105	1106	1106	1092 [156]	1093 [10, 142], 1094 [168], 1089 [8, 157, 187, 201]				PO <sub>2</sub> асиметричний розтяг
1250	1246	1246	1246	1246	1224 [156]	1237 [142], 1234 [157], 1225-1220 [8]				
1310	1310	1310	1310	1310		1304 [142], 1303 [8, 168]				Основа (A)
1377	1377	1377	1377	1377		1339 [142, 168]				Основа (A, G)
1414	1414	1414	1414	1418		1376 [142], 1375 [168]				Основа (T, A, G)
1569	1569	1569	1569	1564		1422 [142], 1419 [168]				2'-CH <sub>2</sub> ножки
1669	1669	1669	1669	1669		1489 [142], 1486 [168], 1487 [8, 157]				Основа (G, A)
1710	1710	1710	1710	1710		1577 [8, 142, 168]				Основа (A, G)
1777	1777	1777	1777	1777	1622 [156]	1610 [142], 1608 [157]				C8=N7 (A)
1827	1827	1827	1827	1827	1661 [156]	1669 [142, 168], 1661 [8, 10, 157]				C4=O4 (T)
1890	1890	1890	1890	1890		1712 [142, 187], 1704 [8, 157]				C6=O6 (G); C2=O2 (T)

числа досліджуваних іонів відносно атомів кисню  $\text{PO}_4^-$ . Отримані радіальні функції розподілу показані у Додатку Г, Рис. Г4. З отриманих результатів можна побачити, що зв'язок з атомами кисню фосфатних груп утворює переважно іон  $\text{Li}^+$  в порівнянні з іншими досліджуваними протийонами. Додатково ми розраховували крос-кореляцію для солей та ДНК. Отриманий результат показаний на Рис. Г10, Додаток Г. Можна побачити інтенсивні додатні піки в спектрах у діапазоні, де лежать коливання  $\text{PO}_2^-$ . Цей результат узгоджується з попередніми результатами, отриманими за допомогою комп'ютерних симуляцій з ДНК та протийонами лужних металів [33, 92]. Також зсув частот коливань фосфатних груп та прояв коливань іонів  $\text{Li}^+$  близько  $840\text{ см}^{-1}$  спостерігався для зразків, що містили гель ДНК з високими концентраціями солей іонів  $\text{Li}^+$  [109].

#### 4.3.2 Інфрачервоний спектр розчину

Для аналізу коливальної динаміки розчину навколо подвійної спіралі ДНК було розраховано інфрачервоні спектри поглинання окремо для солей та молекул води в системах ДНК-вода-іони. Отримані спектри поглинання води, у випадку всіх досліджених систем, характеризуються широкою смугою з центром близько  $600\text{ см}^{-1}$ , що асоціюється з лібраціями молекул води (Рис. 4.4а). Низькочастотні моди розтягу водневих зв'язків, що лежать у смузі з центром  $\sim 200\text{ см}^{-1}$ , не спостерігаються через обмеження даного підходу, що не враховує електронну структуру молекул, що важливо для коректного опису взаємодій. Як результат, діапазон спектра нижче  $200\text{ см}^{-1}$  не може бути описаний, як було також показано в попередніх роботах (див., наприклад, [67]). Порівняння експерименту з нашими розрахунками показано на Рис. 4.5. Проте результати добре узгоджуються з експериментальними даними ІЧ-спектроскопії в діапазоні вище  $300\text{ см}^{-1}$  [11, 200]. Для більш точних результатів зазвичай використовують поляризаційні силові поля або *ab initio* МД для дослідження водних розчинів [48, 66]. Однак на даний час жоден із цих підходів не може бути ефективно використаний для великих біомолекулярних систем.

Розраховані інфрачервоні спектри поглинання світла для катіонів та

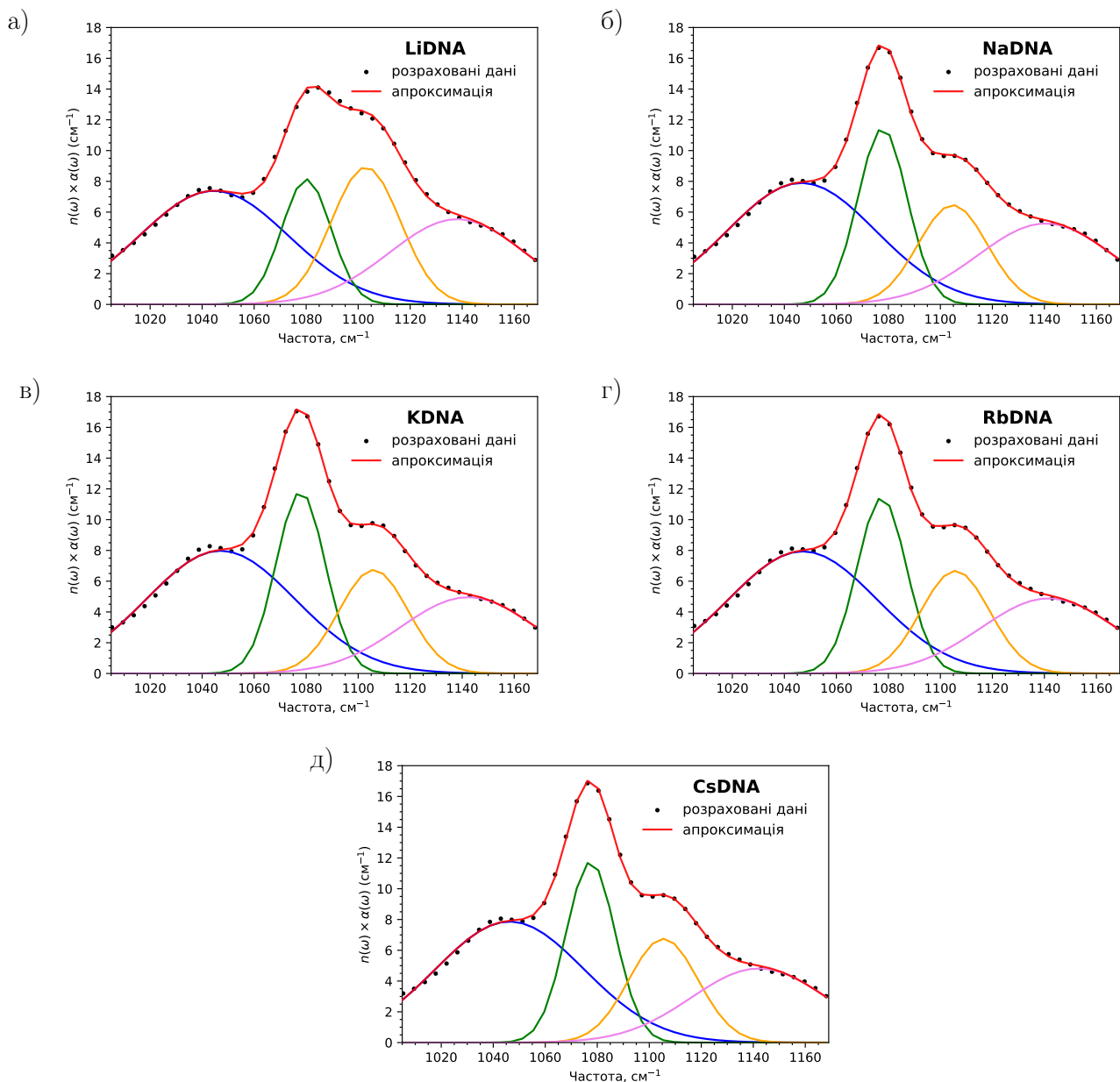


Рис. 4.3: Інфрачервоні спектри поглинання ДНК у діапазоні від 1000 до 1170  $\text{см}^{-1}$  для систем: а) LiDNA, б) NaDNA, в) KDNA, г) RbDNA, та д) CsDNA. Червоною лінією показаний результат апроксимації в результаті підгонки кривих Гауса. Функція Гауса задана як  $f(\tilde{\nu}) = \frac{A}{\sigma\sqrt{2\pi}} \exp\left(-\frac{(\tilde{\nu}-\tilde{\nu}_c)^2}{2\sigma^2}\right)$ . Моді показані синім, зеленим, помаранчевим і рожевим кольорами відповідно. Розраховані значення параметрів апроксимації наведені в Таблиці Г1, Додаток Г.

аніонів у досліджуваних системах ДНК-вода-іони показано на Рис.4.4б. У випадку солі LiCl спектр поглинання характеризується двома піками з

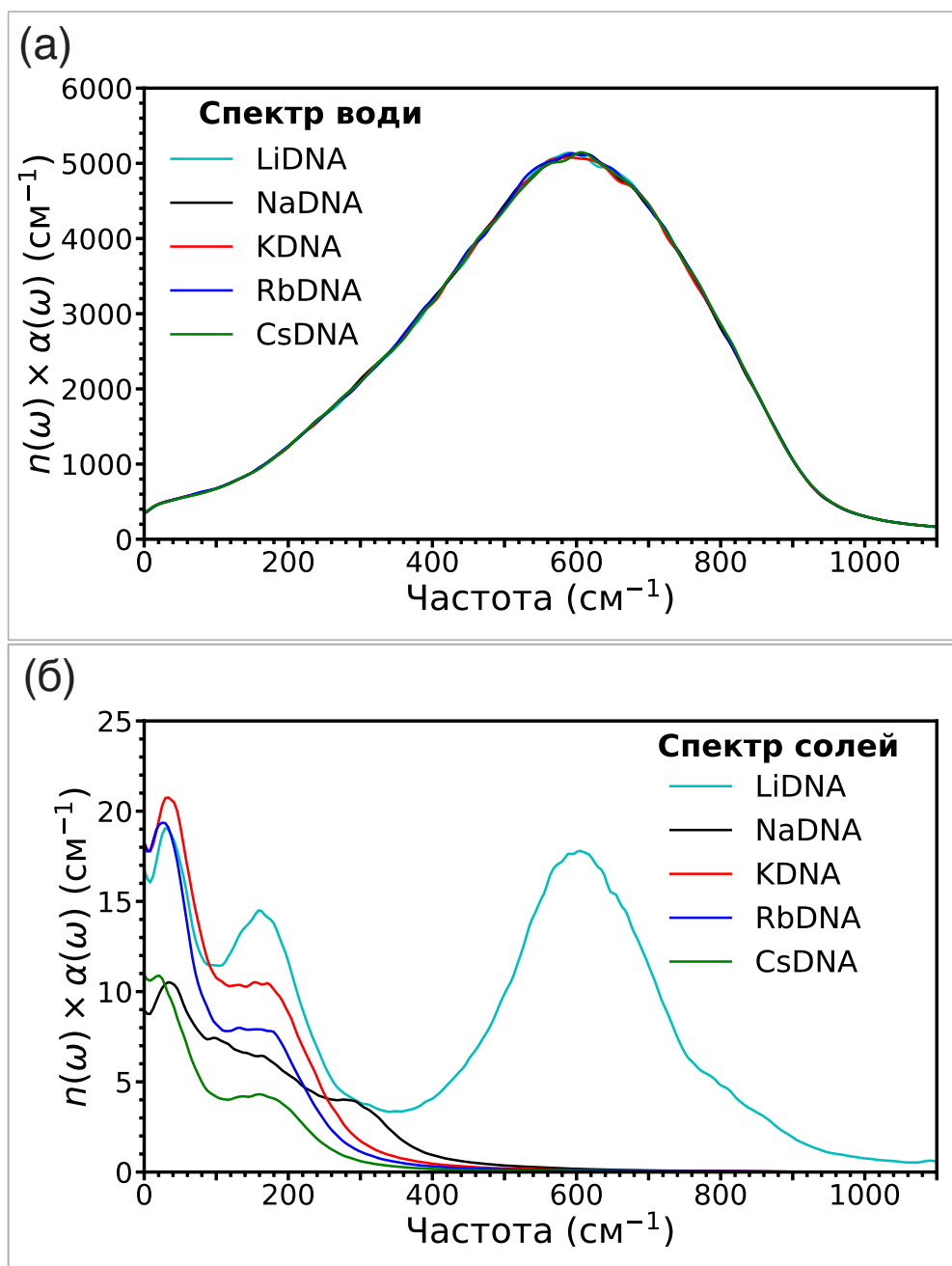


Рис. 4.4: Згладжені інфрачервоні спектри індивідуальних компонентів розчину (вода та сіль) систем з ДНК. Розрахований спектр компонентів систем LiDNA, NaDNA, KDNA, RbDNA та CsDNA зображений блакитним, чорним, червоним, синім та зеленим відповідно. (а) Розраховані спектри молекул води в системах з ДНК. (б) Розраховані спектри солей (LiCl, NaCl, KCl, RbCl та CsCl) в системах з подвійною спіраллю ДНК.

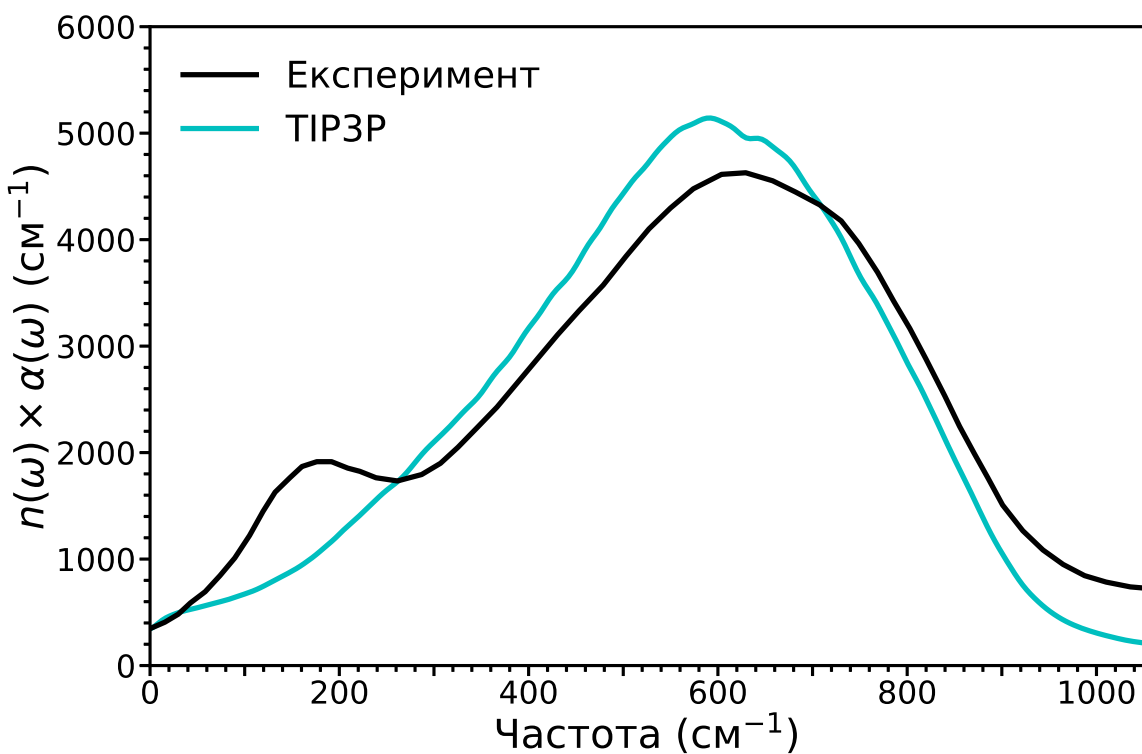


Рис. 4.5: Порівняння інфрачервоних спектрів молекул води отриманих в даній роботі для TIR3P (блакитна лінія) та експериментально в роботі [11] (чорна лінія).

частотами біля 40 та 160  $\text{см}^{-1}$  та широкою смугою з центром близько 600  $\text{см}^{-1}$ . Отриманий результат добре узгоджується з експериментальними даними комбінаційного розсіяння світла у низькочастотній області спектра, де спостережні дві смуги близько 60 та 166  $\text{см}^{-1}$  у спектрах LiCl [70]. В експериментальних ТГц спектрах для розчину LiCl [55, 152, 154, 155] є спостережним пік близько 180  $\text{см}^{-1}$ . Даний пік відсутній у випадку LiBr [154], що вказує на те, що його слід віднести до коливань  $\text{Cl}^-$ . У високочастотному діапазоні спектра ми спостерігаємо смугу близько 600  $\text{см}^{-1}$ , однак у результатах інших симуляцій [93, 152, 159] та експериментах [27, 107, 140, 146] дана смуга спостережна близько 450  $\text{см}^{-1}$ . У попередніх дослідженнях інших груп [93] ця смуга була віднесена до обмежених (англ. *rattling*) коливань протийонів у водному оточенні (англ. *water cage*). Для того, щоб дізнатися, чи має вплив модель води (ми використали TIP3P) на частотний зсув в спектрі, ми провели тестове моделювання для системи  $\text{Li}^+$ -вода використовуючи модель SPC. Порівняння отриманих результатів показано на Рис.Г3, Додаток Г. З розрахованих спектрів поглинання можна побачити, що зміна моделі води суттєво не впливає на положення смуг у спектрах. Тому дана розбіжність може бути пов'язана з класичним підходом, в той час, як методи *ab initio* молекулярної динаміки можуть допомогти отримати більш точні результати.

У розрахованому спектрі для солі NaCl спостерігаються піки з центром  $\sim 40$ , 300  $\text{см}^{-1}$  та плече  $\sim 180$   $\text{см}^{-1}$ . У низькочастотних спектрах комбінаційного розсіяння світла розчинів NaCl [70] спостерігаються дві смуги близько 60 та 183  $\text{см}^{-1}$ , що узгоджується з нашими розрахунками. Додатково, в експериментальному ТГц спектрі NaCl спостерігаються два піки біля  $\sim 100$  та 180  $\text{см}^{-1}$  [55, 152, 154, 155]. Як і у випадку LiCl, порівняння спектрів солей NaCl та NaBr показало, що смуга близько 180  $\text{см}^{-1}$  не спостерігається у випадку NaBr, тоді як смуга близько 100  $\text{см}^{-1}$  спостережна в обох зразках [152]. Тому дана смуга має асоціюватися з коливаннями протийонів  $\text{Na}^+$ .

Спектри солей KCl, RbCl і CsCl мають якісно подібну структуру. Розрахований спектр KCl характеризується плечем із центром приблизно  $\sim 150$   $\text{см}^{-1}$  та інтенсивним низькочастотним піком  $\sim 40$   $\text{см}^{-1}$ . Порівняння

результатів з відомими спектрами ТГц та комбінаційного розсіяння світла показує пік близько  $160\text{ см}^{-1}$  та  $175\text{ см}^{-1}$ , відповідно. Спектри іонів  $\text{Rb}^+$  та  $\text{Cs}^+$  характеризуються плечем з центром  $\sim 160\text{ см}^{-1}$  та піком близько  $20\text{ см}^{-1}$ . Однак в експериментальних спектрах  $\text{RbCl}$  і  $\text{CsCl}$  спостерігаються широкі піки з частотою біля  $\sim 120$  та  $100\text{ см}^{-1}$ , відповідно [55, 154, 155].

З отриманих розрахунків можна побачити залежність форми спектра від характеру гідратації протийона (позитивно та негативно гідратовані). У спектрах, що ґрунтуються на розрахунках дипольних кореляцій, окремий внесок катіонів та аніонів неможливо оцінити, оскільки вони є точковими зарядами. Для аналізу індивідуальних ефектів позитивно та негативно гідратованих іонів ми додатково розраховували спектри VDOS.

Нагадаємо, що спектри VDOS, розраховані на основі автокореляційної функції швидкостей, надають повну інформацію про розподіл частот коливань у досліджуваних системах. Цей підхід є повним, оскільки всі коливальні моди проявляються у розрахунках і правила відбору, в даному випадку, не прикладаються. Але потрібно мати на увазі, що вони мають враховуватися при аналізі ІЧ спектрів та спектрів комбінаційного розсіяння світла. В цьому випадку ми можемо порівнювати VDOS зі спектрами поглинання та комбінаційного розсіяння світла, де деякі коливальні моди можуть бути неактивними. Зокрема, в ІЧ спектрах проявляються моди коливань, пов'язані зі зміною дипольного моменту. Напротивагу в спектрах комбінаційного розсіяння проявляються моди коливань через зміну молекулярної поляризованості. Тому розрахунок VDOS спектрів відіграє важливу роль в аналізі коливальної динаміки іон-гідратної оболонки ДНК, доповнюючи інформацію, отриману зі спектрів поглинання світла. Далі буде представлений детальний аналіз коливальної динаміки протийонів, а також молекул води гідратної оболонки протийонів в системах з ДНК.

#### **4.4 Динаміка протийонів лужних металів, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі ДНК**

Для вивчення коливальної динаміки протийонів металів у різних областях подвійної спіралі ДНК були розраховані VDOS спектри, використовуючи



Табл. 4.3: Еталонні атоми ДНК для розрахунку спектрів коливань позитивно заряджених іонів лужних металів, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі.

	Аденін	Тимін	Гуанін	Цитозин
Фосфатні групи	PO1, PO2	PO1, PO2	PO1, PO2	PO1, PO2
Головний жолоб	N6, N7, C5, C8	O4, C6, C5m	N7, O6, C5, C8	N4, C5, C6
Мінорний жолоб	N3, C2	O2	N3, N2	O2

вираз (3.1). Для аналізу були відібрані протийони, що локалізовані у головному та мінорному жолобах та біля фосфатних груп ДНК. Для аналізу ми обрали лише ті іони, що знаходяться у шарі товщиною 5 Å від еталонних атомів ДНК (Таблиця 4.3). Щоб врахувати динаміку протийонів навколо ДНК та уникнути помилкових ефектів у розрахованих спектрах VDOS, список індексів іонів, що були відібрані для аналізу, оновлювався кожні 10 пс. Цей час набагато менший за характерний час перебування протийонів біля сайтів взаємодій. В такому випадку внесок іонів, що можуть змінити положення за час аналізу (10 пс), статистично має бути незначним.

Для того, щоб оцінити окремі внески катіонів та аніонів в отримані спектри солей та порівняти їх з розрахованими результатами для систем ДНК-вода-іони, були проаналізовані системи сольових розчинів (Таблиця 4.1). Обидва, інфрачервоні та VDOS спектри для кожної водно-іонної системи, були розраховані за допомогою рівнянь (4.7) та (3.1), відповідно. Отримані спектри показані у Додатку Г, Рис.Г5. Розраховані інфрачервоні спектри сольових розчинів добре узгоджуються з отриманими попередньо результатами для випадку систем ДНК-вода-іони, вказуючи на те, що переважно іони з об'єму дають найбільший внесок в отримані спектри (Додаток Г, Рис.Г6). Розраховані спектри для водно-іонних систем, а також для системи з ДНК, характеризуються піком близько  $170\text{ см}^{-1}$ . Цей пік можна віднести до коливань іонів  $\text{Cl}^-$  (див. Додаток Г, Рис.Г5), що узгоджується з результатами ТГц спектроскопії [154].

Отримані VDOS спектри протийонів (Рис. 4.6), так само як і в попередньому випадку, були згладжені за допомогою методу конволюції з вікном Гауса. Оригінальні розраховані дані показані на Рис.Г7., зі значеннями стандартного

Табл. 4.4: Частоти коливань протийонів, що локалізуються в різних областях подвійної спіралі та сольовому розчині. Частоти показані в  $\text{см}^{-1}$ . Скорочення "sh" і "w" позначають плече і слабку смугу відповідно.

Іон/Область	$\text{Li}^+$	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{Rb}^+$	$\text{Cs}^+$
Сольовий розчин	$\sim 30, \sim 157$	$\sim 30, \sim 100, \sim 295$	$\sim 35, \sim 110\text{--}310$ (sh)	$\sim 17$	$\sim 10$
Фосфатні групи	$\sim 45, \sim 155$	$\sim 48(\text{w}), \sim 100, \sim 293$	$\sim 45, \sim 110\text{--}310$ (sh)	$\sim 28$	$\sim 20$
Мінорний жолоб	$\sim 50, \sim 160$	$\sim 55(\text{w}), \sim 110, \sim 300$	$\sim 60, \text{--}$	$\sim 40$	$\sim 30$
Головний жолоб	$\sim 55, \sim 167$	$\text{--}, \sim 106, \sim 305$	$\sim 80, \text{--}$	$\sim 48$	$\sim 36$

відхилення, що показані в Таблиці Г2, Додаток Г. Позиції отриманих піків в спектрах протийонів лужних металів наведені в Таблиці 4.4.

Сpektри VDOS для іонів  $\text{Li}^+$  навколо подвійної спіралі ДНК зображені на Рис.4.6а. Отриманий коливальний спектр характеризується трьома смугами з центрами біля 30, 160 та 600  $\text{см}^{-1}$ . При наближенні до макромолекули ДНК можна побачити, що коливальний спектр зсувається в бік вищих частот. Перший пік і широка смуга зміщуються приблизно на 15  $\text{см}^{-1}$  і 20  $\text{см}^{-1}$  відповідно, тоді як другий пік залишається майже без змін. Важливо відзначити, що в спектрах  $\text{LiDNA}$  спостерігається плече близько 800  $\text{см}^{-1}$ , яке відсутнє у випадку спектра іонів  $\text{Li}^+$  в об'ємі. Це може свідчити про вплив груп атомів ДНК на коливання іонів  $\text{Li}^+$ .

Сpektри VDOS для розчину  $\text{Na}^+$  характеризуються трьома піками біля 30, 100 і 300  $\text{см}^{-1}$  (Рис. 4.6б). Розраховані спектри для іонів, що знаходяться біля поверхні ДНК, помітно відрізняються від спектрів сольового розчину. Низькоінтенсивна смуга  $\sim 30 \text{ см}^{-1}$ , спостережна в об'ємній воді, зникає для випадку іонів біля подвійної спіралі ДНК, а пік близько 100  $\text{см}^{-1}$  помітно стає ширшим та зсувається на 10  $\text{см}^{-1}$  у високочастотну область для випадку внутрішніх областей ДНК. Пік  $\sim 300 \text{ см}^{-1}$  зміщується на  $\sim 10 \text{ см}^{-1}$  для іонів у жолобах у порівнянні з об'ємом, тоді як біля фосфатних груп частота

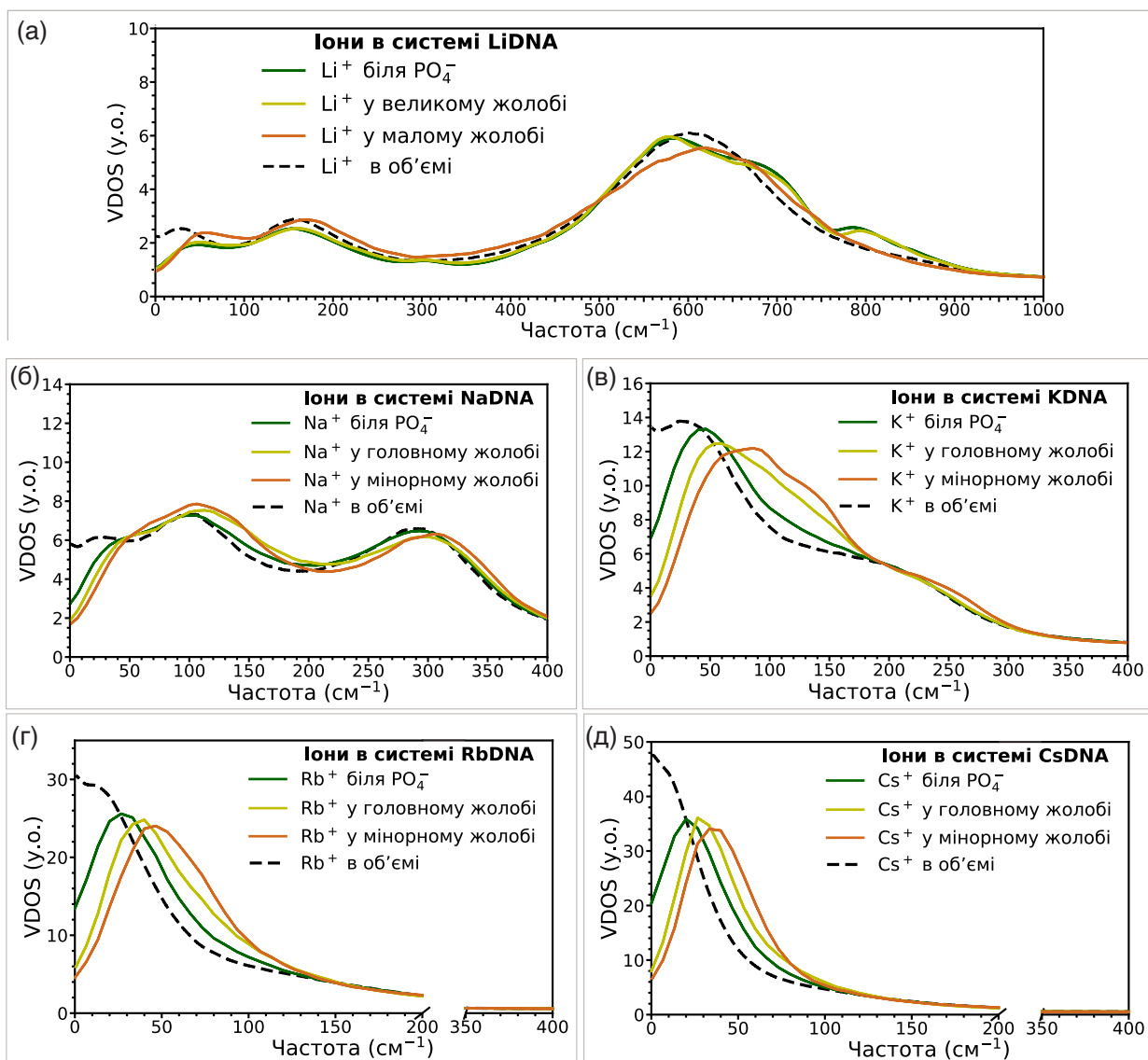


Рис. 4.6: Спектри VDOS для іонів (а) Li<sup>+</sup>, (б) Na<sup>+</sup>, (в) K<sup>+</sup>, (г) Rb<sup>+</sup> та (д) Cs<sup>+</sup> у різних областях подвійної спіралі ДНК та в об'ємі (система вода-іони). Зелена, жовта та помаранчева лінії відповідають іонам, що знаходяться біля фосфатних груп, у головному та мінорному жолобах ДНК відповідно. Чорна пунктирна лінія відповідає спектру протийонів у системі об'ємної води з відповідною сіллю.

коливань даної моди не змінюється.

Спектр VDOS для іонів  $K^+$  у розчині характеризується інтенсивним піком  $\sim 40$  та плечем із центром  $\sim 170 \text{ см}^{-1}$  (Рис. 4.6в). Біля фосфатних груп частотний зсув близько  $\sim 10 \text{ см}^{-1}$  спостерігається для першого піку, тоді як положення плеча залишається майже незмінним. Для іонів  $K^+$ , розташованих у жолобах, перший пік стає ширшим, що більш виражено для області мінорного жолоба. Для розрахованих спектрів іонів у внутрішніх областях подвійної спіралі спостерігається частотний зсув приблизно на  $30 \text{ см}^{-1}$ .

Спектри VDOS для іонів  $Rb^+$  характеризуються лише одним інтенсивним піком близько  $20 \text{ см}^{-1}$  (Рис. 4.6г). При наближенні до поверхні ДНК спектр характеризується частотним зсувом смуги у високочастотну область. Для іонів, локалізованих навколо фосфатних груп ДНК, високочастотний пік зсувається на  $\sim 10 \text{ см}^{-1}$ , тоді як у головному та мінорному жолобах спостерігаються смуги на  $\sim 40$  і  $\sim 50 \text{ см}^{-1}$ , відповідно.

Подібно до попереднього випадку, спектр сольового розчину  $Cs^+$  характеризується одним високоінтенсивним піком близько  $10 \text{ см}^{-1}$  (Рис. 4.6д). У внутрішніх областях ДНК і поблизу фосфатних груп спостерігається зсув частоти приблизно на  $10\text{--}30 \text{ см}^{-1}$ , що найбільш виражено для іонів у мінорному жолобі подвійної спіралі.

Отримані результати підтверджують, що вивчення динамічних властивостей іонів є важливим фактором у розумінні спектральних властивостей системи. З отриманих результатів видно, що ДНК суттєво збурює динаміку протийонів. Цей ефект найбільш виражений для протийонів локалізованих у мінорному жолобі подвійної спіралі.

#### **4.5 Динаміка молекул води гідратної оболонки протийонів лужних металів**

Для аналізу впливу різних протийонів на динаміку молекул води іон-гідратної оболонки ДНК ми розглянули коливальну динаміку молекул води в гідратній оболонці протийонів, що локалізовані у різних областях подвійної спіралі (фосфатні групи, головний та мінорний жолоби). Ми проаналізували молекули води навколо протийонів, що знаходяться на відстані не більше

5 Å від еталонних атомів ДНК, подібно до аналізу, запропонованого в попередньому підрозділі (Таблиця 4.3). Для порівняння ми розглянули молекули води гідратних оболонок протийонів, що знаходяться на відстані більше ніж 10 Å від поверхні молекули ДНК.

Для того, щоб виокремити молекули води, що знаходяться в гідратній оболонці протийонів, ми розраховували радіальні функції розподілу атомів кисню води відносно досліджуваного іона (Додаток Г, Рис.Г8). Товщина гідратної оболонки була розрахована як мінімум піка RDF. Отримані параметри RDF, координаційні числа та їх порівняння з відомими експериментальними даними наведені в Таблиці 4.5. На основі отриманих результатів, у випадку позитивно гідратованих іонів ( $\text{Li}^+$  і  $\text{Na}^+$ ) ми виділили дві гідратні оболонки. Для негативно гідратованих іонів ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ , і  $\text{Cs}^+$ ) для аналізу були відібрані молекули води лише першої гідратної оболонки. Список індексів молекул води навколо іонів оновлювався кожні 50 пс та 10 пс для  $\text{Li}^+$  і  $\text{Na}^+$ , відповідно. Для іонів  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  та  $\text{Cs}^+$  список молекул води оновлювався кожні 5 пс. Часи було обрано на основі відомих даних про часи осідлого життя молекул води в гідратній оболонці протийонів [74, 124].

Нагадаємо, що внески атомів гідрогену та кисню молекули води в загальні спектри VDOS показують, що коливання атомів кисню спостерігаються у діапазоні спектра  $< 300 \text{ cm}^{-1}$  (див. Розділ 3.2), тому далі ми вивчаємо виключно коливальну динаміку атомів кисню.

На Рис. 4.7 показані розраховані спектри VDOS для молекул води навколо іонів в різних областях подвійної спіралі ДНК. Отримані результати було згладжено за допомогою методу конволюції з вікном Гауса зі значеннями стандартного відхилення, що показані в Таблиці Г2, Додаток Г. Оригінальні дані зображені на Рис.Г9, Додаток Г. Позиції піків в спектрах молекул води в гідратних оболонках протийонів наведені в Таблиці 4.6.

Спектри атомів кисню води навколо  $\text{Li}^+$ , розташованих в об'ємі, характеризуються піком близько  $40 \text{ cm}^{-1}$  та плечем з центром  $\sim 180 \text{ cm}^{-1}$  (Рис.4.7а). Отримана форма спектра якісно узгоджується з випадком молекул води в чистому розчині. Важливо відзначити, що близько  $350 \text{ cm}^{-1}$  спостерігається низькоінтенсивний пік, що не спостерігається у випадку

Табл. 4.5: Порівняння розрахованих нами та відомих експериментальних характеристик гідратних оболонок катіонів лужних металів з відповідними координаційними числами ( $CN$ ) [96, 101, 116, 135]. Тут  $r_1^{max}$ ,  $r_2^{max}$  - положення максимумів та  $r_1^{min}$ ,  $r_2^{min}$  - положення мінімумів першого та другого піків радіальної функції розподілу.

Катіон	Розраховані значення						Відомі дані		
	$r_1^{max}$ , Å	$r_1^{min}$ , Å	$CN$	$r_2^{max}$ , Å	$r_2^{min}$ , Å	$CN$	$r_1^{max}$ , Å	$CN$	$r_2^{max}$ , Å
Li <sup>+</sup>	1.96	2.77	~4.2	4.31	5.45	~23.0	1.90 ~ 2.20	3.3 ~ 6.0	3.90 ~ 4.20
Na <sup>+</sup>	2.37	3.19	~5.8	4.64	5.69	~26.4	2.30 ~ 2.47	4.0 ~ 6.0	4.10 ~ 4.20
K <sup>+</sup>	2.75	3.57	~7.0	4.99	6.01	~30.2	2.40 ~ 2.90	6.0 ~ 8.0	~4.85
Rb <sup>+</sup>	2.92	3.79	~7.9	5.23	6.25	~33.3	2.80 ~ 3.05	5.6 ~ 8.9	—
Cs <sup>+</sup>	3.11	4.03	~9.2	5.53	6.38	~35.2	2.98 ~ 3.30	5.1 ~ 10	~5.20

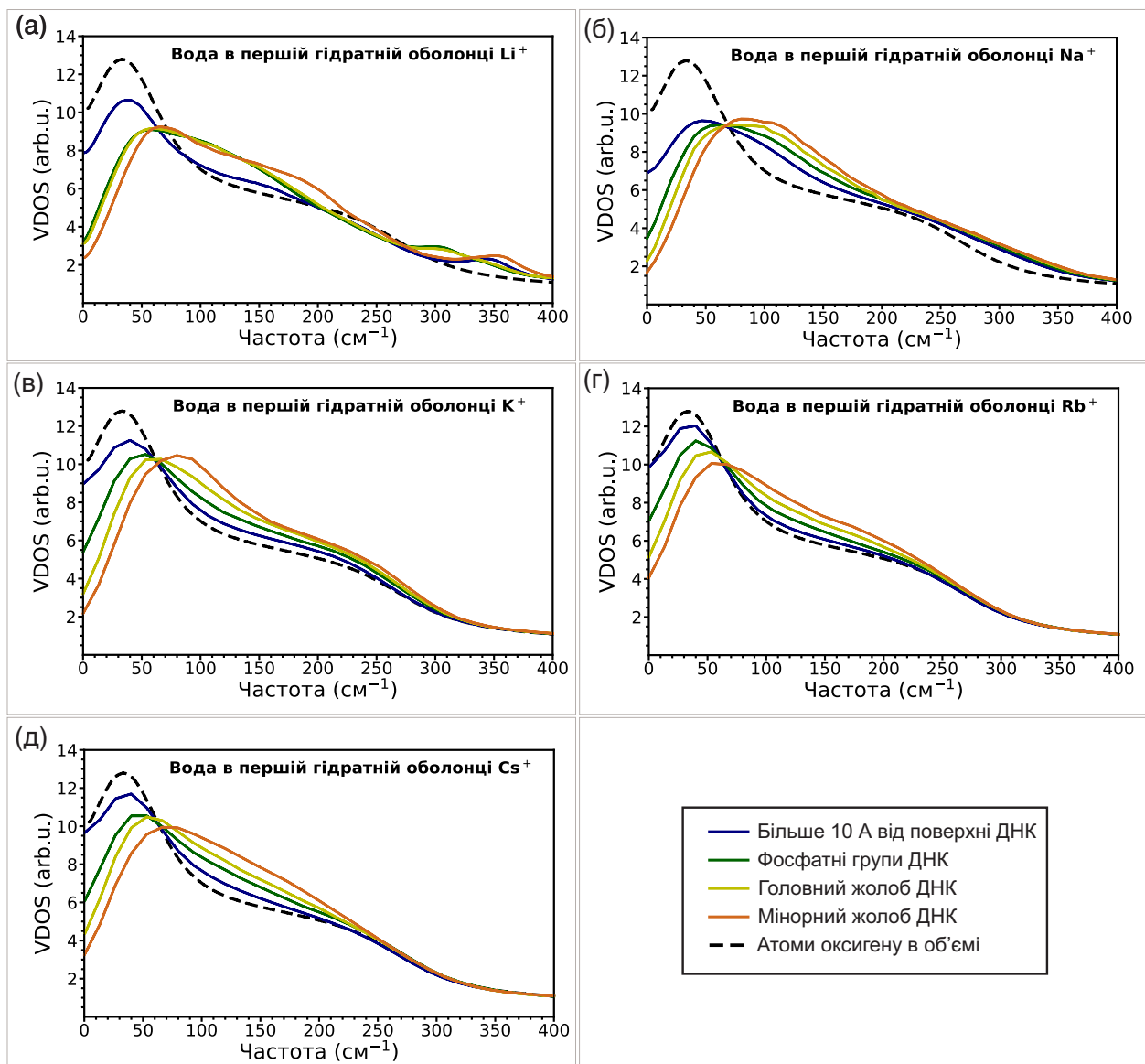


Рис. 4.7: VDOS спектри атомів кисню води першої гідратної оболонки протийонів, (а)  $\text{Li}^+$ , (б)  $\text{Na}^+$  (в)  $\text{K}^+$ , (г)  $\text{Rb}^+$  та (д)  $\text{Cs}^+$ , відібрані в різних областях подвійної спіралі ДНК. Спектри, розраховані у випадку іонів, що знаходяться  $>10 \text{ \AA}$  від поверхні ДНК, біля фосфатних груп, а також у головному та мінорному жолобах, зображені синім, зеленим, жовтим і помаранчевим відповідно. VDOS спектри атомів кисню води в об'ємі представлені чорними пунктирними лініями.

спектрів об'ємної води. Поява даного піку може бути пов'язана зі структурою гідратної оболонки іона літію. У випадку  $\text{Li}^+$  біля поверхні ДНК перший пік стає ширшим, зсуваючись у бік вищих частот приблизно на  $20 \text{ cm}^{-1}$ . Найбільший частотний зсув спостерігається у випадку молекул води навколо

Табл. 4.6: Частоти коливань молекул води гідратної оболонки катіонів лужних металів, які знаходяться в різних областях подвійної спіралі ДНК та об'ємі. Частоти показані в  $\text{см}^{-1}$ . Скорочення "sh" позначає плече.

Іон/Область	$\text{Li}^+$	$\text{Na}^+$	$\text{K}^+$	$\text{Rb}^+$	$\text{Cs}^+$
Об'єм	$\sim 38,$ $\sim 100-$ $300(\text{sh}), \sim 345$	$\sim 50,$ $\sim 150-$ $310(\text{sh})$	$\sim 40,$ $\sim 110-$ $310(\text{sh})$	$\sim 37,$ $\sim 110-$ $310(\text{sh})$	$\sim 38,$ $\sim 110-$ $310(\text{sh})$
Фосфатні групи	$\sim 60, - - ,$ $\sim 310$	$\sim 65, - -$	$\sim 50,$ $\sim 130-$ $310(\text{sh})$	$\sim 45,$ $\sim 110-$ $310(\text{sh})$	$\sim 50,$ $\sim 110-$ $310(\text{sh})$
Головний жолоб	$\sim 60, - - ,$ $\sim 305$	$\sim 80, - -$	$\sim 65,$ $\sim 150-$ $310(\text{sh})$	$\sim 50,$ $\sim 120-$ $310(\text{sh})$	$\sim 55, - -$
Міnorний жолоб	$\sim 70, - - ,$ $\sim 350$	$\sim 90, - -$	$\sim 80,$ $\sim 160-$ $310(\text{sh})$	$\sim 65, - -$	$\sim 70, - -$

іонів у міnorному жолобі. У випадку фосфатних груп та головного жолоба ДНК, низькочастотний пік близько  $350 \text{ см}^{-1}$  зсувається в низькочастотну область на  $\sim 40 \text{ см}^{-1}$ . Спектри VDOS води другої гідратної оболонки характеризуються частотним зсувом першого піку приблизно на  $10 \text{ см}^{-1}$ , тоді як решта спектра залишається майже незмінною порівняно зі спектром чистого розчину (Рис.4.8а).

Розраховані VDOS спектри для атомів оксигену першої гідратної оболонки іонів  $\text{Na}^+$  в об'ємі помітно відрізняються від спектрів чистої води (Рис. 4.7б). Низькочастотний пік біля  $\sim 50 \text{ см}^{-1}$  стає помітно ширшим. Частотний зсув приблизно на  $20-40 \text{ см}^{-1}$  спостерігається для гідратної оболонки іонів  $\text{Na}^+$ , що локалізовані біля фосфатних груп та у внутрішніх областях подвійної спіралі. Найбільш виражені зміни в спектрі спостерігаються для іонів у міnorному жолобі ДНК, де перший пік спостерігається біля  $\sim 90 \text{ см}^{-1}$ . Важливо зазначити, що в спектрах спостережна виражена ізобестична точка близько  $75 \text{ см}^{-1}$ . Спектри другої гідратної оболонки  $\text{Na}^+$  в об'ємі характеризуються інтенсивним піком близько  $40 \text{ см}^{-1}$  та плечем з центром близько  $200 \text{ см}^{-1}$  (Рис.4.8б). Отримані результати узгоджуються зі спектрами для атомів оксигену води в об'ємі. Спектри VDOS для води навколо іонів



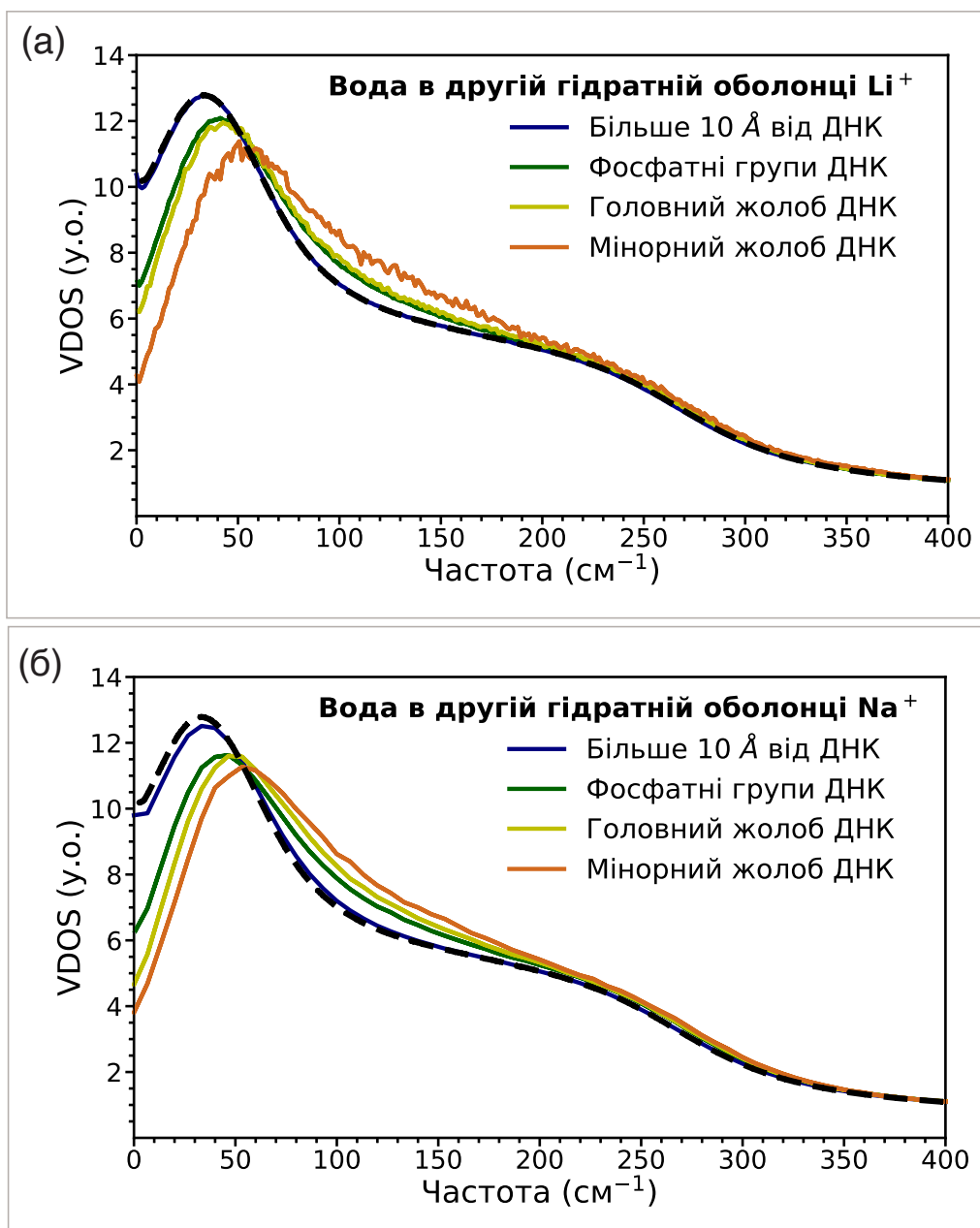


Рис. 4.8: Спектри VDOS атомів оксигену молекул води в другій гідратній оболонці протійонів  $\text{Li}^+$  (а) і  $\text{Na}^+$  (б), що локалізовані у різних областях подвійної спіралі ДНК. Спектри, розраховані для іонів, що знаходяться на відстані більше 10 Å від ДНК, біля фосфатних груп, у великому та малому жолобах зображені синім, зеленим, жовтим і помаранчевим відповідно. Спектри VDOS атомів оксигену в об'ємі показано чорними пунктирними лініями.

локалізованих біля фосфатних груп та у головному, та мінорному жолобах характеризуються піками біля 45, 50 і 60  $\text{cm}^{-1}$ , відповідно.

Отримані спектри для атомів кисню води першої гідратної оболонки протійонів  $K^+$  наведені на Рис. 4.7в. Спектри води навколо іонів в об'ємі характеризуються низькочастотним піком  $\sim 40 \text{ см}^{-1}$  та плечем з центром  $\sim 175 \text{ см}^{-1}$ . Для іонів біля фосфатних груп та у внутрішніх областях подвійної спіралі спостерігається частотний зсув приблизно на  $10\text{--}40 \text{ см}^{-1}$  у високочастотну область спектра з помітним розширенням першого піку. Подібно до випадку іонів  $Na^+$ , можна помітити ізобестичну точку, яка у випадку іонів  $K^+$  знаходиться приблизно на  $70 \text{ см}^{-1}$ .

Подібні результати були отримані для іонів  $Rb^+$ , де положення смуг у спектрі для молекул води гідратної оболонки зміщені у високочастотну область у випадку іонів, розташованих близько до поверхні ДНК. Поблизу фосфатів ДНК спектр VDOS характеризується піком близько  $45 \text{ см}^{-1}$ , тоді як в об'ємі  $\sim 40 \text{ см}^{-1}$  з плечем близько  $170 \text{ см}^{-1}$ . У жолобах подвійної спіралі ДНК перший пік спостерігається близько  $50 \text{ см}^{-1}$  у випадку головного жолоба та  $\sim 65 \text{ см}^{-1}$  для іонів у мінорному жолобі. Розмита ізобестична точка у випадку  $Rb^+$  знаходиться біля  $\sim 70 \text{ см}^{-1}$ .

Спектр молекул води навколо протійонів  $Cs^+$  в об'ємі характеризується низькочастотним першим піком приблизно на  $40 \text{ см}^{-1}$ . Для  $Cs^+$ , локалізованого біля фосфатних груп, спектр зсувається приблизно на  $10 \text{ см}^{-1}$  до вищих частот. У випадку іонів  $Cs^+$  у жолобах ДНК перший пік спостерігається близько  $55 \text{ см}^{-1}$  для головного жолоба та  $70 \text{ см}^{-1}$  для вузького мінорного жолоба. Також, подібно до випадку іонів  $Rb^+$ , в спектрах присутня розмита ізобестична точка близько  $70 \text{ см}^{-1}$ .

Таким чином, отримані спектри VDOS для гідратних оболонок катіонів лужних металів навколо ДНК показали, що на форму спектрів істотно впливає макромолекула ДНК та характер гідратації протійона. Положення протійона в кожній конкретній області подвійної спіралі (мінорний та головний жолоби, фосфатні групи, об'єм) відіграє визначальну роль.

## 4.6 Особливості динаміки протийонів лужних металів та молекул води гідратної оболонки ДНК

Аналіз отриманих в роботі інфрачервоних та VDOS спектрів для ДНК у водному розчині з  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  протийонами показав прояви колективної динаміки молекул води та іонів навколо подвійної спіралі та їх взаємозв'язок з динамікою макромолекули. Динамічні властивості іон-гідратної оболонки різні у випадку різних областей подвійної спіралі (мінорного та головного жолобів, фосфатних груп) та складових компонентів системи (молекул води, іони, атомів ДНК).

У випадку системи з ДНК результати показали, що вплив типу протийонів, доданих до системи, незначний. Винятком є лише система  $\text{LiDNA}$ , де присутні зміни у спектрі близько  $1100\text{ см}^{-1}$ , що пов'язані з коливаннями  $\text{PO}_2^-$  остова подвійної спіралі. Вплив солі  $\text{LiCl}$  на коливальні моди в даному діапазоні спектра був помічений раніше експериментально в [109], що пов'язано зі взаємодією іонів  $\text{Li}^+$  з фосфатними групами остову ДНК. Наш аналіз показав активну взаємодію іонів  $\text{Li}^+$  з атомами кисню фосфатних груп у порівнянні з іншими досліджуваними тут одновалентними іонами лужних металів. Причиною такого ефекту може бути тетраедрична структура гідратної оболонки іона  $\text{Li}^+$ , яка складається з чотирьох молекул води. Зв'язуючись із фосфатними групами ДНК, атоми кисню ( $\text{PO1}$  та  $\text{PO2}$ ) фосфатної групи заміщують молекули води гідратної оболонки іона  $\text{Li}^+$ . В свою чергу, характерна тетраедрична структура гідратної оболонки навколо іону зберігається. Подібні результати були отримані в попередніх молекулярно-динамічних дослідженнях [33, 34, 92].

Аналіз коливальної динаміки іон-гідратної оболонки ДНК показав якісну різницю між коливальною динамікою позитивно гідратованих ( $\text{Li}^+$  та  $\text{Na}^+$ ) та негативно гідратованих ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  і  $\text{Cs}^+$ ) протийонів. Спектри позитивно гідратованих іонів характеризуються трьома широкими смугами, на противагу яким спектри негативно гідратованих іонів мають лише дві смуги. Причина такої коливальної поведінки іонів може бути пов'язана з різними типами мереж Н-зв'язків, які утворюються між молекулами води гідратної оболонки

іона з іншими молекулами води в розчині та з атомами ДНК. Різні властивості катіонів у формуванні пар з аніонами також можуть мати важливе значення і мають бути обговорені.

Згідно з правилом Коллінза [32], яке полягає в тому, що негативно гідратовані іони  $\text{Cl}^-$  здатні утворювати стабільні пари з катіонами, що мають такий самий характер гідратації. Формування пар катіон-аніон також залежить від радіуса іона, що робить більш імовірним утворення пар  $\text{Cl}^-$  з меншими катіонами, як  $\text{K}^+$ . Водночас, взаємодії  $\text{Cs}^+ - \text{Cl}^-$  вважаються слабкими. Таким чином, для систем хлоридів лужних металів можна очікувати такий порядок формування пар катіон-аніон:  $\text{KCl} > \text{RbCl} > \text{CsCl}$ . В цьому аналізі ми не розглядаємо формування пар для випадку  $\text{Li}^+$  та  $\text{Na}^+$  оскільки вони є позитивно гідратованими іонами. В даному випадку формування пар можливе, наприклад, з аніонами  $\text{F}^-$  [32].

Коливальні моди іонних пар мають спостерігатися в низькочастотному діапазоні спектра, подібно до випадку іонних кристалів  $\text{KCl}$ ,  $\text{RbCl}$  і  $\text{CsCl}$  у діапазоні  $90\text{--}140\text{ см}^{-1}$ , залежно від маси протийона [77]. У системах ДНК з протийонами лужних металів іон-фосфатні коливання також спостерігаються в даному діапазоні спектра, залежно від маси катіона [128]. Враховуючи експериментальні результати, які показують присутність негативно заряджених іонів поблизу подвійної спіралі ДНК в іонній атмосфері навколо [57, 94], утворення пар катіон-аніон відіграє ключову роль у розумінні структури та динаміки іон-гідратної оболонки ДНК.

Форма коливальних спектрів протийонів також залежить від їх положення навколо подвійної спіралі. Вплив ДНК більший для більш стерично обмежених регіонів, які можна розташувати наступним чином : мінорний жолоб  $>$  головний жолоб  $>$  фосфатні групи. У випадку іонів  $\text{Li}^+$  високочастотний діапазон спектра характеризується широкою смугою з центром близько  $600\text{ см}^{-1}$  та плечем близько  $820\text{ см}^{-1}$ , що спостерігається для іонів, локалізованих біля фосфатних груп та у головному жолобі. Відповідно до відомих даних моделювання [93], дана смуга асоціюється з коливаннями іонів  $\text{Li}^+$  поміж молекул води його гідратної оболонки (англ. *water cage*). Помічено, що інтенсивність смуги зростає зі збільшенням концентрації солі [107]. Плече

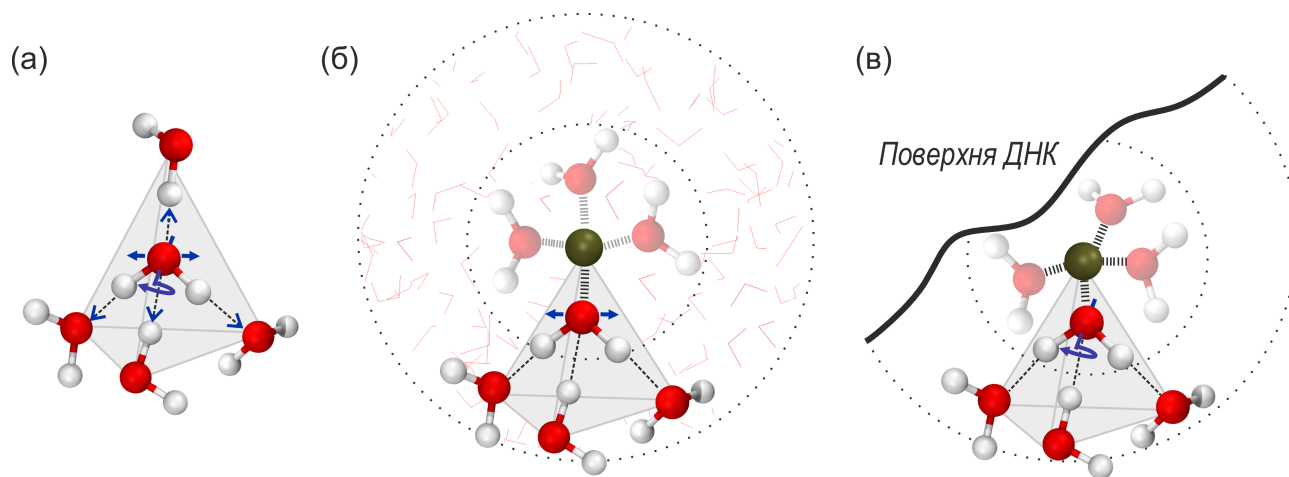


Рис. 4.9: Схематичне зображення зміщень молекул води в об'ємі (а), в гідратній оболонці деякого іона (б), в деякій області біля подвійної спіралі ДНК (в). Стрілки вказують напрямки характерних зміщень молекул води в кластері.

близько  $820\text{ см}^{-1}$  може характеризувати колективні коливання іонів  $\text{Li}^+$  та атомів оксигену фосфатних груп (розтяг  $\text{O-P-O}$ ), які спостерігаються в експериментальних спектрах ДНК близько  $840\text{ см}^{-1}$  (Рис. 4.2 та Таблиця 4.2). Відповідно до концепції динамічної іон-фосфатної ґратки ДНК [127–133], дана мода може характеризувати іон-фосфатні коливання  $\text{Li}^+$ -ДНК.

Аналіз розрахованих спектрів молекул води в гідратній оболонці протийонів показав залежність коливальної динаміки від області подвійної спіралі, де знаходиться іон. З Рис. 4.7, ізобестична точка спостережна для усіх отриманих спектрів VDOS для випадку першої гідратної оболонки протийонів. Для розуміння причин, чому виникає ізобестична точка, ми провели аналіз мод коливань молекули води. В об'ємному розчині молекули води утворюють сітку водневих зв'язків із найближчими сусідами, яку схематично можна представити у вигляді тетрадричного кластера (Рис. 4.9а). Як було показано у Розділі 3 спектри коливань молекули води можна описати п'ятьма модами [19, 56, 66, 179, 200]. Звернемо нашу увагу на область спектра, де спостерігається ізобестична точка ( $\sim 70\text{ см}^{-1}$ ). В цій області спектра лежать дві низькочастотні моди  $\sim 40$  та  $100\text{ см}^{-1}$ , які асоціюються з коливанням молекули води як цілої, або згинів  $\text{H}$ -зв'язків та крученням, відповідно. Так, при наближенні молекули води до поверхні ДНК інтенсивність коливальної

моди згинів водневих зв'язків зменшується, а інтенсивність моди кручення зростає, що можна побачити на Рис.3.3, Розділ 3. Цей ефект є найбільш помітним для випадку молекул води, що знаходяться в мінорному жолобі подвійної спіралі. У результаті різниці інтенсивностей двох мод виникає ізобестична точка (Рис. 4.6).

Існування ізобестичної точки вказує на те, що через ефекти конфайнменту, виникненню якого сприяє ДНК, трансляційні коливання води обмежені, а обертання стають більш інтенсивними. В свою чергу, протийони також обмежують рухи навколишніх молекул води. Іони в розчині впливають на сітку водневих зв'язків води навколо себе, але все ще дозволяють молекулам здійснювати певні рухи (Рис. 4.9б). У обмежених областях подвійної спіралі ДНК трансляції молекул води навколо протийонів значно обмежені, що призводить до накладання обмежень на динаміку молекул води. Оскільки трансляційні рухи молекул води стають обмеженими, кінетична енергія цих рухів переходить в енергію, що пов'язана з обертальною динамікою (Рис. 4.9в).

## Підсумки розділу

У даному розділі коливальна динаміка іон-гідратної оболонки ДНК досліджувалася за допомогою методів атомістичної молекулярної динаміки. Проведений аналіз показав, що вплив розглянутих протийонів ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ) на коливальну динаміку ДНК є незначним, за винятком іонів  $\text{Li}^+$ , які інтенсивно взаємодіють з фосфатними групами подвійної спіралі. Через сильну взаємодію іонів  $\text{Li}^+$  з фосфатними групами ДНК у коливальному спектрі з'являється пече  $\sim 820 \text{ см}^{-1}$ , що не спостерігається у випадку інших іонів лужних металів. Поява даної моди була віднесена до прояву іон-фосфатних коливань. Аналіз коливальної динаміки протийонів показав якісні відмінності в розрахованих спектрах залежно від характеру гідратації іона. В спектрах позитивно гідратованих протийонів ( $\text{Li}^+$  та  $\text{Na}^+$ ), спостережні дві широкі смуги в діапазоні  $< 300 \text{ см}^{-1}$  та одна смуга в високочастотному діапазоні спектра. У випадку негативно гідратованих протийонів ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$  та  $\text{Cs}^+$ ), спостерігаються дві широкі смуги  $< 200 \text{ см}^{-1}$ . Показано, що коливальна динаміка іонів, що локалізовані в різних областях подвійної спіралі ДНК, суттєво відрізняється від випадку сольового розчину. Подібно до попереднього, аналіз коливальної динаміки молекул води гідратної оболонки протийонів виявив залежність від положення протийона в іон-гідратній оболонці ДНК. У всіх розрахованих нами коливальних спектрах молекул води гідратної оболонки протийонів виникає ізобестична точка близько  $70 \text{ см}^{-1}$  як відповідь на обмеження мобільності (конфайнмент) молекул води, спричинене ДНК та іонами.

# ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі досліджено динамічні властивості іон-гідратної оболонки ДНК, зокрема коливальна динаміка молекул води та протийонів лужних металів, що стабілізують структуру подвійної спіралі. Для аналізу було застосовано розвинуті в дисертації фізичні моделі низькочастотних коливань молекул води, а також сучасні методи числового моделювання біологічних макромолекул. В результаті окреслено основні властивості коливальної динаміки складної системи іон-гідратної оболонки навколо макромолекули ДНК, на основі яких зроблено такі висновки:

1. В рамках розвинутої моделі конформаційних коливань макромолекули ДНК з молекулами води одержано аналітичні вирази для частот трансляційних коливань молекул води в мінорному жолобі подвійної спіралі. Проведені оцінки показали, що значення частот коливань залежать від нуклеотидної послідовності і знаходяться в діапазоні від 160 до 220  $\text{см}^{-1}$ , що узгоджується з наявними експериментальними даними. Зроблено рекомендації для експериментального детектування коливальних мод молекул води в мінорному жолобі ДНК.
2. На основі проведеного молекулярно-динамічного дослідження низькочастотних спектрів молекул води показано, що коливальна динаміка молекул води біля поверхні ДНК якісно відрізняється від випадку води в об'ємній фазі. Виявилось, що низькочастотні коливальні спектри об'ємної води ( $<300 \text{ см}^{-1}$ ) можна описати п'ятьма коливальними модами, тоді як біля поверхні ДНК одна з мод, що характеризує симетричні розтяги водневих зв'язків ( $\sim 150 \text{ см}^{-1}$ ), зникає.
3. За допомогою методу молекулярної динаміки досліджено спектри інфрачервоного поглинання світла для водних розчинів ДНК з проти-



йонами лужних металів і показано, що вплив протийонів на коливання атомних груп ДНК є незначним, за винятком протийонів  $\text{Li}^+$ , які активно взаємодіють з фосфатними групами остова подвійної спіралі. Розрахункові спектри якісно узгоджуються з експериментальними даними.

4. В рамках методу молекулярної динаміки виявлено вплив характеру гідратації протийонів на їх коливальну динаміку, що суттєво проявляється у випадку розташування протийонів в різних областях подвійної спіралі ДНК (головний та мінорний жолоби, області біля фосфатних груп). Показано, що частоти коливань протийонів, що розташовані біля ДНК зміщуються в високочастотну область спектра порівняно з тими іонами, що знаходяться в об'ємі. Найбільш виражено цей ефект проявляється для негативно гідратованих протийонів ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ), розташованих у мінорному та головному жолобах ДНК.
5. За результатами розрахунків методом молекулярної динаміки виявлено моду іон-фосфатних коливань  $\text{Li}$ -ДНК, що спостерігається в інфрачервоному спектрі у вигляді окремої смуги біля  $820\text{ см}^{-1}$ .
6. Молекулярно-динамічне дослідження низькочастотного спектру молекул води гідратної оболонки протийонів лужних металів виявило вплив ДНК, що проявляється у вигляді частотного зсуву усього спектру на  $10\text{-}40\text{ см}^{-1}$  та появою ізобестичної точки як відповідь на обмеження мобільності молекул води, спричинене поверхнею ДНК та взаємодією з протийонами.

Таким чином, дослідження, що виконані в рамках представленої дисертаційної роботи, показали, що іон-гідратна оболонка ДНК є динамічною структурою, що суттєво відрізняється від структури води в об'ємі. При цьому структурування молекул води навколо макромолекули визначається не лише взаємодією з атомними групами ДНК, утворенням водневих зв'язків з відповідними атомними групами макромолекули та розташуванням у її різних областях, а також протийонами, що нейтралізують негативний заряд

поліаніона. Зокрема, виявлено, що у формуванні динамічних властивостей іон-гідратної оболонки ДНК суттєву роль відіграють характер гідратації протийонів та їх розташування відносно атомних груп подвійної спіралі. Одержані результати мають фундаментальне значення для розуміння фізичних механізмів, що лежать в основі біологічно важливих процесів, зокрема білково-нуклеїнового впізнавання, взаємодії з біологічно активними речовинами та стабілізації структури подвійної спіралі ДНК в цілому.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

- [1] M. J. Abraham, T. Murtola, R. Schulz, S. Páll, J. C. Smith, B. Hess, and E. Lindahl. Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, 1:19–25, 2015.
- [2] A. Anselm. *Introduction to semiconductor theory*. Mir Publishers, 1981.
- [3] S. Arai, T. Chatake, T. Ohhara, K. Kurihara, I. Tanaka, N. Suzuki, Z. Fujimoto, H. Mizuno, and N. Niimura. Complicated water orientations in the minor groove of the B-DNA decamer d(CCATTAATGG)2 observed by neutron diffraction measurements. *Nucleic Acids Res.*, 33(9):3017–3024, 2005.
- [4] A. Atzori, S. Liggi, A. Laaksonen, M. Porcu, A. P. Lyubartsev, G. Saba, and F. Mocci. Base sequence specificity of counterion binding to DNA: what can MD simulations tell us? *Canad. J. Chem.*, 94(12):1181–1188, 2016.
- [5] K. Azizi, M. Gori, U. Morzan, A. Hassanali, and P. Kurian. Examining the origins of observed terahertz modes from an optically pumped atomistic model protein in aqueous solution. *PNAS Nexus*, 2(8):pgad257, 2023.
- [6] C. S. Babu and C. Lim. Theory of ionic hydration: Insights from molecular dynamics simulations and experiment. *J. Phys. Chem. B*, 103(37):7958–7968, Sept. 1999.
- [7] W. Baek, P. V. Avramov, and Y. Kim. Nuclear magnetic resonance and theoretical simulation study on cs ion co-adsorbed with other alkali cations on illite. *Applied Surface Science*, 489:766–775, 2019.

- [8] M. Banyay, M. Sarkar, and A. Gräslund. A library of IR bands of nucleic acids in solution. *Biophys. Chem.*, 104(2):477–488, June 2003.
- [9] H. Basch, D. R. Garmer, P. G. Jasien, M. Krauss, and W. J. Stevens. Electrical properties of nucleic acid bases. *Chem. Phys. Lett.*, 163(6):514–522, Nov. 1989.
- [10] J. M. Benevides, S. A. Overman, and G. J. Thomas, Jr. Raman, polarized Raman and ultraviolet resonance Raman spectroscopy of nucleic acids and their complexes. *J. Raman Spectrosc.*, 36(4):279–299, Apr. 2005.
- [11] J. E. Bertie and Z. Lan. Infrared intensities of liquids XX: The intensity of the OH stretching band of liquid water revisited, and the best current values of the optical constants of H<sub>2</sub>O(l) at 25° c between 15,000 and 1 cm<sup>-1</sup>. *Appl. Spectrosc.*, 50(8):1047–1057, 1996.
- [12] D. Beveridge, S. B. Dixit, G. Barreiro, and K. M. Thayer. Molecular dynamics simulations of DNA curvature and flexibility: helix phasing and premelting. *Biopolymers*, 73(3):380–403, 2004.
- [13] M. Billeter, P. Güntert, P. Luginbühl, and K. Wüthrich. Hydration and DNA recognition by homeodomains. *Cell*, 85(7):1057–1065, 1996.
- [14] Y. P. Blagoi, V. Galkin, G. Gladchenko, S. Kornilova, V. Sorokin, and A. Shkorbatov. Metal complexes of nucleic acids in solutions. *Naukova Dymka, Kiev (in Russian)*, page 272, 1991.
- [15] Y. P. Blagoi, O. N. Veselkov, S. N. Volkov, D. M. Govorun, M. P. Evstigneev, R. O. Zhurakivskyi, O. I. Kornelyuk, V. Y. Maleev, M. O. Semenov, V. O. Sorokin, V. M. Kharkyanen, L. M. Khristoforov, and G. V. Shestopalova. *Physical principles of molecular organization and structural dynamics of biopolymers*. Kharkiv National University named after V.N. Karazin, Kharkiv, 2012.
- [16] P. Bornhauser and D. Bougeard. Intensities of the vibrational spectra of

- siliceous zeolites by molecular dynamics calculations. i. infrared spectra. *J. Phys. Chem. B*, 105(1):36–41, 2001.
- [17] T. Bubon and K. Azizi. Effects of alkali-metal counterions on the vibrational dynamics of the DNA hydration shell. *J. Phys. Chem. B*, 129(1):28–40, 2025.
  - [18] T. Bubon and S. Perepelytsya. Low-frequency vibrations of water molecules in DNA minor groove. *Eur. Phys. J. E*, 44(6):84, 2021.
  - [19] T. Bubon, O. Zdorevskiy, and S. Perepelytsya. Molecular dynamics study of collective water vibrations in a DNA hydration shell. *Eur. Biophys. J.*, 52(1):69–79, 2023.
  - [20] R. Buchner, W. Wachter, and G. Hefter. Systematic variations of ion hydration in aqueous alkali metal fluoride solutions. *J. Phys. Chem. B*, 123(50):10868–10876, Dec. 2019.
  - [21] L. A. Bulavin, O. Y. Aktan, Y. F. Zabashta, S. M. Perepelytsya, O. S. Svechnikova, and S. P. Senchurov. *Medical Physics. Volume 2: Experiment in Medical Physics*. Kyiv University, Kyiv, Ukraine, 2011.
  - [22] G. Bussi, D. Donadio, and M. Parrinello. Canonical sampling through velocity rescaling. *J. Chem. Phys.*, 126(1), 2007.
  - [23] B. Canard and S. T. Cole. Genome organization of the anaerobic pathogen *Clostridium perfringens*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 86(17):6676–6680, 1989.
  - [24] D. A. Case, T. E. Cheatham, 3rd, T. Darden, H. Gohlke, R. Luo, K. M. Merz, Jr, A. Onufriev, C. Simmerling, B. Wang, and R. J. Woods. The amber biomolecular simulation programs. *J. Comput. Chem.*, 26(16):1668–1688, Dec. 2005.
  - [25] S. Chakraborty, S. K. Sinha, and S. Bandyopadhyay. Low-frequency Vibrational Spectrum of Water in the Hydration Layer of a Protein: A Molecular Dynamics Simulation Study. *J. Phys. Chem. B*, 111(48):13626–13631, 2007.

- [26] D. Chandler. *Introduction to modern statistical mechanics*. Oxford University Press, Oxford, UK, 1987.
- [27] S. Chang, M. Severson, and P. Schmidt. Far-infrared spectrum of solvated lithium cations in tetrahydrofuran. *J. Phys. Chem.*, 89(13):2892–2896, 1985.
- [28] E. Chargaff, S. Zamenhof, and C. Green. Human desoxypentose nucleic acid: Composition of human desoxypentose nucleic acid. *Nature*, 165(4202):756–757, May 1950.
- [29] T. Chatake, I. Tanaka, H. Umino, S. Arai, and N. Niimura. The hydration structure of a Z-DNA hexameric duplex determined by a neutron diffraction technique. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.*, 61(8):1088–1098, 2005.
- [30] T. E. Cheatham, 3rd and D. A. Case. Twenty-five years of nucleic acid simulations. *Biopolymers*, 99(12):969–977, Dec. 2013.
- [31] S. Cocco and R. Monasson. Theoretical study of collective modes in DNA at ambient temperature. *J. Chem. Phys.*, 112(22):10017–10033, 2000.
- [32] K. D. Collins. Charge density-dependent strength of hydration and biological structure. *Biophys. J.*, 72(1):65–76, Jan. 1997.
- [33] S. Cruz-León and N. Schwierz. RNA Captures More Cations than DNA: Insights from Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. B*, 2022.
- [34] S. Cruz-León, W. Vanderlinden, P. Müller, T. Forster, G. Staudt, Y.-Y. Lin, J. Lipfert, and N. Schwierz. Twisting DNA by salt. *Nucleic Acids Res.*, 50(10):5726–5738, 2022.
- [35] R. Dahm. Friedrich miescher and the discovery of DNA. *Dev. Biol.*, 278(2):274–288, Feb. 2005.
- [36] P. D. Dans, L. Danilāne, I. Ivani, T. Dršata, F. Lankaš, A. Hospital, J. Walther, R. I. Pujagut, F. Battistini, J. L. Gelpí, et al. Long-timescale dynamics of the Drew–Dickerson dodecamer. *Nucl. Acids Res.*, 44(9):4052–4066, 2016.

- [37] T. Darden, D. York, and L. Pedersen. Particle mesh Ewald: An  $N \cdot \log(N)$  method for Ewald sums in large systems. *J. Chem. Phys.*, 98(12):10089–10092, 1993.
- [38] R. Das, T. T. Mills, L. W. Kwok, G. S. Maskel, I. S. Millett, S. Doniach, K. D. Finkelstein, D. Herschlag, and L. Pollack. Counterion distribution around DNA probed by solution X-ray scattering. *Phys. Rev. Lett.*, 90(18):188103, 2003.
- [39] V. P. Denisov, G. Carlström, K. Venu, and B. Halle. Kinetics of DNA hydration. *J. Mol. Biol.*, 268(1):118–136, 1997.
- [40] V. P. Denisov and B. Halle. Sequence-specific binding of counterions to B-DNA. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 97(2):629–633, 2000.
- [41] E. J. Denning, U. D. Priyakumar, L. Nilsson, and A. D. Mackerell, Jr. Impact of 2'-hydroxyl sampling on the conformational properties of RNA: update of the CHARMM all-atom additive force field for RNA. *J. Comput. Chem.*, 32(9):1929–1943, July 2011.
- [42] R. E. Dickerson. [5] DNA structure from A to Z. In *DNA Structures Part A: Synthesis and Physical Analysis of DNA*, volume 211 of *Methods in enzymology*, pages 67–111. Academic Press, 1992.
- [43] D. A. Draegert, N. Stone, B. Curnutte, and D. Williams. Far-infrared spectrum of liquid water. *JOSA*, 56(1):64–69, 1966.
- [44] H. R. Drew and R. E. Dickerson. Structure of a B-DNA dodecamer: III. Geometry of hydration. *J. Mol. Biol.*, 151(3):535–556, 1981.
- [45] H. R. Drew, R. M. Wing, T. Takano, C. Broka, S. Tanaka, K. Itakura, and R. E. Dickerson. Structure of a B-DNA dodecamer: conformation and dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 78(4):2179–2183, 1981.
- [46] E. Duboué-Dijon, A. C. Fogarty, J. T. Hynes, and D. Laage. Dynamical disorder in the DNA hydration shell. *J. Am. Chem. Soc.*, 138(24):7610–7620, 2016.

- [47] M. Egli. DNA-cation interactions. *Chem. Biol.*, 9(3):277–286, 2002.
- [48] G. S. Fanourgakis and S. S. Xantheas. Development of transferable interaction potentials for water. V. Extension of the flexible, polarizable, Thole-type model potential (TTM3-F, v. 3.0) to describe the vibrational spectra of water clusters and liquid water. *J. Chem. Phys.*, 128(7), 2008.
- [49] D. Floisand and S. Corcelli. Computational study of phosphate vibrations as reporters of DNA hydration. *J. Phys. Chem. Lett.*, 6(20):4012–4017, 2015.
- [50] R. E. Franklin and R. G. Gosling. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature*, 171(4356):740–741, Apr. 1953.
- [51] R. E. Franklin and R. G. Gosling. Molecular configuration in sodium thymonucleate. *Nature*, 171(4356):740–741, Apr. 1953.
- [52] R. E. Franklin and R. G. Gosling. The structure of sodium thymonucleate fibres. I. The influence of water content. *Acta Crystallogr.*, 6(8):673–677, Sept. 1953.
- [53] R. E. Franklin and R. G. Gosling. The structure of sodium thymonucleate fibres. II. The cylindrically symmetrical patterson function. *Acta Crystallogr.*, 6(8):678–685, Sept. 1953.
- [54] F. Franks. *The physics and physical chemistry of water*, volume 1. Springer Science & Business Media, 2012.
- [55] S. Funkner, G. Niehues, D. A. Schmidt, M. Heyden, G. Schwaab, K. M. Callahan, D. J. Tobias, and M. Havenith. Watching the low-frequency motions in aqueous salt solutions: The terahertz vibrational signatures of hydrated ions. *J. Am. Chem. Soc.*, 134(2):1030–1035, 2012.
- [56] M. Galvin and D. Zerulla. The Extreme Low-Frequency Raman Spectrum of Liquid Water. *ChemPhysChem*, 12(5):913–914, 2011.
- [57] M. Gebala, G. M. Giambaşu, J. Lipfert, N. Bisaria, S. Bonilla, G. Li, D. M. York, and D. Herschlag. Cation-anion interactions within the nucleic acid ion



- atmosphere revealed by ion counting. *J. Am. Chem. Soc.*, 137(46):14705–14715, Nov. 2015.
- [58] S. Gonçalves and H. Bonadeo. Vibrational densities of states from molecular-dynamics calculations. *Phys. Rev. B*, 46(18):12019, 1992.
  - [59] G. S. Grest and K. Kremer. Molecular dynamics simulation for polymers in the presence of a heat bath. *Phys Rev A*, 33(5):3628, 1986.
  - [60] Y. Guan and G. J. Thomas, Jr. Vibrational analysis of nucleic acids. IV. normal modes of the DNA phosphodiester structure modeled by diethyl phosphate. *Biopolymers*, 39(6):813–835, Dec. 1996.
  - [61] I. Haq. Thermodynamics of drug–DNA interactions. *Archives of biochemistry and biophysics*, 403(1):1–15, 2002.
  - [62] K. Hart, N. Foloppe, C. M. Baker, E. J. Denning, L. Nilsson, and A. D. MacKerell Jr. Optimization of the CHARMM additive force field for DNA: Improved treatment of the BI/BII conformational equilibrium. *J Chem Theory Comput*, 8(1):348–362, 2012.
  - [63] B. Hess, H. Bekker, H. J. Berendsen, and J. G. Fraaije. LINCS: A linear constraint solver for molecular simulations. *J. Comput. Chem.*, 18(12):1463–1472, 1997.
  - [64] M. Heyden. Resolving anisotropic distributions of correlated vibrational motion in protein hydration water. *J. Chem. Phys.*, 141(22):22D509, 2014.
  - [65] M. Heyden and M. Havenith. Combining THz spectroscopy and MD simulations to study protein-hydration coupling. *Methods*, 52(1):74–83, 2010.
  - [66] M. Heyden, J. Sun, S. Funkner, G. Mathias, H. Forbert, M. Havenith, and D. Marx. Dissecting the THz spectrum of liquid water from first principles via correlations in time and space. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107(27):12068–12073, 2010.

- [67] M. Heyden and D. J. Tobias. Spatial Dependence of Protein-Water Collective Hydrogen-Bond Dynamics. *Phys. Rev. Lett.*, 111(21):218101, 2013.
- [68] W. Humphrey, A. Dalke, and K. Schulten. VMD: visual molecular dynamics. *J. Mol. Graph.*, 14(1):33–38, 1996.
- [69] I. Ivani, P. D. Dans, A. Noy, A. Pérez, I. Faustino, A. Hospital, J. Walther, P. Andrio, R. Goñi, A. Balaceanu, G. Portella, F. Battistini, J. L. Gelpí, C. González, M. Vendruscolo, C. A. Laughton, S. A. Harris, D. A. Case, and M. Orozco. Parmbsc1: a refined force field for DNA simulations. *Nat. Methods*, 13(1):55–58, 2016.
- [70] D. W. James and R. Irmer. Low frequency depolarized light scattering from aqueous solutions of alkali halides. *J. Raman Spectrosc.*, 14(3):184–190, June 1983.
- [71] B. Jana, S. Pal, and B. Bagchi. Enhanced tetrahedral ordering of water molecules in minor grooves of DNA: relative role of DNA rigidity, nanoconfinement, and surface specific interactions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 114(10):3633–3638, 2010.
- [72] B. Jayaram and T. Jain. The role of water in protein-DNA recognition. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 33:343–361, 2004.
- [73] G. A. Jeffrey and W. Saenger. *Hydrogen bonding in biological structures*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [74] Z. Jing, Y. Zhou, T. Yamaguchi, K. Yoshida, K. Ikeda, K. Ohara, and G. Wang. Hydration of alkali metal and halide ions from static and dynamic viewpoints. *J. Phys. Chem. Lett.*, 14(27):6270–6277, 2023.
- [75] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, and M. L. Klein. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J. Chem. Phys.*, 79(2):926–935, 1983.

- [76] I. S. Joung and T. E. Cheatham III. Determination of alkali and halide monovalent ion parameters for use in explicitly solvated biomolecular simulations. *J. Phys. Chem. B*, 112(30):9020–9041, 2008.
- [77] C. Kittel. *Introduction to Solid State Physics*. John Wiley and Sons, Inc., New York, 1954.
- [78] D. Laage, T. Elsaesser, and J. T. Hynes. Water dynamics in the hydration shells of biomolecules. *Chem. Rev.*, 117(16):10694–10725, 2017.
- [79] D. Laage and J. T. Hynes. A Molecular Jump Mechanism of Water Reorientation. *Science*, 311(5762):832–835, 2006.
- [80] D. Laage and J. T. Hynes. On the Residence Time for Water in a Solute Hydration Shell: Application to Aqueous Halide Solutions. *J. Phys. Chem. B*, 112(26):7697–7701, 2008.
- [81] D. Laage, G. Stirnemann, F. Sterpone, R. Rey, and J. T. Hynes. Reorientation and allied dynamics in water and aqueous solutions. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 62:395–416, 2011.
- [82] O. P. Lamba, A.-J. Wang, and G. J. Thomas Jr. Low-frequency dynamics and Raman scattering of crystals, of B-, A-, and Z-DNA, and fibers of C-DNA. *Biopolymers*, 28(2):667–678, 1989.
- [83] R. Lavery, J. H. Maddocks, M. Pasi, and K. Zakrzewska. Analyzing ion distributions around DNA. *Nucl. Acids Res.*, 42(12):8138–8149, 2014.
- [84] C. Lee and M. Cho. Vibrational dynamics of DNA: IV. vibrational spectroscopic characteristics of a-, b-, and z-form DNA’s. *J. Chem. Phys.*, 126(14):145102, Apr. 2007.
- [85] R. Letellier, M. Ghomi, and E. Taillandier. Out-of-plane vibration modes of nucleic acid bases. *Eur. Biophys. J.*, 14(4):227–241, Feb. 1987.

- [86] B. G. Levine, J. E. Stone, and A. Kohlmeyer. Fast analysis of molecular dynamics trajectories with graphics processing units—Radial distribution function histogramming. *J. Comput. Phys.*, 230(9):3556–3569, 2011.
- [87] E. Liepinsh, G. Otting, and K. Wüthrich. NMR observation of individual molecules of hydration water bound to DNA duplexes: direct evidence for a spine of hydration water present in aqueous solution. *Nucleic Acids Res.*, 20(24):6549–6553, 1992.
- [88] C. Liu, F. Min, L. Liu, and J. Chen. Hydration properties of alkali and alkaline earth metal ions in aqueous solution: A molecular dynamics study. *Chem. Phys. Lett.*, 727:31–37, 2019.
- [89] J. Liu, J. Z. H. Zhang, and X. He. Probing the ion-specific effects at the water/air interface and water-mediated ion pairing in sodium halide solution with ab initio molecular dynamics. *J. Phys. Chem. B*, 122(44):10202–10209, 2018.
- [90] O. Liubysch, A. Vlasiuk, and S. Perepelytsya. Structuring of counterions around DNA double helix: a molecular dynamics study. *Ukr. J. Phys*, 60:433, 2015.
- [91] X. J. Lu, Z. Shakked, and W. K. Olson. A-form conformational motifs in ligand-bound DNA structures. *J. Mol. Biol.*, 300(4):819–840, July 2000.
- [92] A. Lyubartsev and A. Laaksonen. Molecular dynamics simulations of dna in solution with different counter-ions. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 16(3):579–592, 1998.
- [93] A. Lyubartsev, K. Laasonen, and A. d. Laaksonen. Hydration of  $\text{Li}^+$  ion. An ab initio molecular dynamics simulation. *J. Chem. Phys.*, 114(7):3120–3126, 2001.
- [94] C. Y. Ma, S. Pezzotti, G. Schwaab, M. Gebala, D. Herschlag, and M. Havenith. Cation enrichment in the ion atmosphere is promoted by

- local hydration of DNA. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 23(40):23203–23213, Oct. 2021.
- [95] A. D. MacKerell Jr, D. Bashford, M. Bellott, R. L. Dunbrack Jr, J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, et al. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *J. Phys. Chem. B*, 102(18):3586–3616, 1998.
  - [96] J. Mahler and I. Persson. A study of the hydration of the alkali metal ions in aqueous solution. *Inorg. Chem.*, 51(1):425–438, 2012.
  - [97] V. Maleev, M. Semenov, A. Gasan, and V. Kashpur. Physical properties of the DNA-water system. *Biofizika*, 38(5):768–790, 1993.
  - [98] V. Y. Maleyev, M. , A. Gasan, and V. Kashpur. Physical properties of the DNA-water system. *Biofizika*, 38(5):768–790, 1993.
  - [99] G. S. Manning. The molecular theory of polyelectrolyte solutions with applications to the electrostatic properties of polynucleotides. *Q. Rev. Biophys.*, 11:179–246, 1978.
  - [100] G. S. Manning and J. Ray. Counterion condensation revisited. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 16(2):461–476, Oct. 1998.
  - [101] Y. Marcus. Effect of ions on the structure of water: structure making and breaking. *Chem. Rev.*, 109(3):1346–1370, 2009.
  - [102] J. Marmur and P. Doty. Determination of the base composition of deoxyribonucleic acid from its thermal denaturation temperature. *J. Mol. Biol.*, 5(1):109–118, 1962.
  - [103] A. Matsumoto and N. Go. Dynamic properties of double-stranded DNA by normal mode analysis. *J. Chem. Phys.*, 110(22):11070–11075, 1999.
  - [104] K. J. McConnell and D. Beveridge. Dna structure: what’s in charge? *J. Molec. Biol.*, 304(5):803–820, 2000.

- [105] M. L. McDermott, H. Vanselous, S. A. Corcelli, and P. B. Petersen. DNA’s chiral spine of hydration. *ACS Cent. Sci.*, 3(7):708–714, 2017.
- [106] D. McQuarrie. *Statistical mechanics*. New York: Harper & Row, 1975.
- [107] K. Michaelian and M. Moskovits. Tetrahedral hydration of ions in solution. *Nature*, 273(5658):135–136, 1978.
- [108] Y. Mitsui, R. Langridge, B. E. Shortle, C. R. Cantor, R. C. Grant, M. Kodama, and R. D. Wells. Physical and enzymatic studies on poly d(I-C)-poly d(I-C), an unusual double-helical DNA. *Nature*, 228(5277):1166–1169, Dec. 1970.
- [109] S. B. Mitta, R. Harpalsinh, J. Kim, H. S. Park, and S. H. Um. Flexible Supercapacitor with a Pure DNA Gel Electrolyte. *Adv. Mater. Interfaces*, 9(14):2200133, 2022.
- [110] F. Mocci and A. Laaksonen. Insight into nucleic acid counterion interactions from inside molecular dynamics simulations is “worth its salt”. *Soft Matter*, 8(36):9268–9284, 2012.
- [111] F. Mocci and G. Saba. Molecular dynamics simulations of A· T-rich oligomers: Sequence-specific binding of Na<sup>+</sup> in the minor groove of B-DNA. *Biopolymers*, 68(4):471–485, 2003.
- [112] M. Moskovits and K. Michaelian. A reinvestigation of the Raman spectrum of water. *J Chem Phys*, 69(6):2306–2311, 1978.
- [113] S. Mubin, J. Li, and S. Plimpton. *Extending and Modifying LAMMPS Writing Your Own Source Code: A pragmatic guide to extending LAMMPS as per custom simulation requirements*. Packt Publishing Ltd, 2021.
- [114] C. Oguey, N. Foloppe, and B. Hartmann. Understanding the sequence-dependence of DNA groove dimensions: implications for DNA interactions. *PLoS One*, 5(12):e15931, 2010.

- [115] I. Ohmine and S. Saito. Water dynamics: Fluctuation, relaxation, and chemical reactions in hydrogen bond network rearrangement. *Accounts Chem. Res.*, 32(9):741–749, 1999.
- [116] H. Ohtaki and T. Radnai. Structure and dynamics of hydrated ions. *Chem. Rev.*, 93(3):1157–1204, 1993.
- [117] C. Oostenbrink, A. Villa, A. E. Mark, and W. F. van Gunsteren. A biomolecular force field based on the free enthalpy of hydration and solvation: the GROMOS force-field parameter sets 53A5 and 53A6. 25(13):1656–1676, Oct. 2004.
- [118] J. À. Padró and J. Martí. An interpretation of the low-frequency spectrum of liquid water. *J Chem Phys*, 118(1):452–453, 2003.
- [119] S. Pal, P. K. Maiti, and B. Bagchi. Exploring DNA groove through hydrogen bond lifetime and orientational relaxation. *J. Chem. Phys.*, 125(23):234903, 2006.
- [120] M. Parrinello and A. Rahman. Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method. *J. Appl. Phys.*, 52(12):7182–7190, 1981.
- [121] M. Pasi, J. H. Maddocks, and R. Lavery. Analyzing ion distributions around dna: sequence-dependence of potassium ion distributions from microsecond molecular dynamics. *Nucleic Acids Res.*, 43(4):2412–2423, 2015.
- [122] L. Pauling and R. B. Corey. A proposed structure for the nucleic acids. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 39(2):84–97, Feb. 1953.
- [123] S. Perepelytsya. Hydration of counterions interacting with DNA double helix: a molecular dynamics study. *J. Mol. Model.*, 24:1–18, 2018.
- [124] S. Perepelytsya. Positively and negatively hydrated counterions in molecular dynamics simulations of dna double helix. *Ukr. J. Phys.*, 65(6):510–510, 2020.

- [125] S. Perepelytsya and T. Bubon. The 2nd Scientific workshop for students “Computational physics of DNA”. *Biophysical Bulletin*, (51):75–76, 2024.
- [126] S. Perepelytsya, J. Uličný, and S. N. Volkov. Molecular dynamics study of the competitive binding of hydrogen peroxide and water molecules with DNA phosphate groups. *Eur Biophys J*, 50(5):759–770, 2021.
- [127] S. Perepelytsya and S. Volkov. Ion-Phosphate Mode in the DNA Low-Frequency Spectra. *Ukr. J. Phys.*, 49(11):1072, 2004.
- [128] S. Perepelytsya and S. Volkov. Counterion vibrations in the DNA low-frequency spectra. *Eur. Phys. J. E*, 24(3):261–269, 2007.
- [129] S. Perepelytsya and S. Volkov. Intensities of DNA ion-phosphate modes in the low-frequency Raman spectra. *Eur. Phys. J. E*, 31(2):201–205, 2010.
- [130] S. Perepelytsya and S. Volkov. Low-frequency vibrations of DNA with counterions in cross-stranded position. *Ukr. J. Phys*, 55(11):1182–1188, 2010.
- [131] S. Perepelytsya and S. Volkov. Conformational vibrations of ionic lattice in DNA: Manifestation in the low-frequency Raman spectra. *J. Mol. Liq.*, 164(1-2):113–119, 2011.
- [132] S. Perepelytsya and S. Volkov. Dynamics of Ion-Phosphate Lattice of DNA in Left-Handed Double Helix Form. *Ukr. J. Phys*, 58(6):554–554, 2013.
- [133] S. Perepelytsya and S. Volkov. Vibrations of ordered counterions around left- and right-handed DNA double helixes. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 438(1):012013, 2013.
- [134] E. A. Perets, D. Konstantinovsky, T. Santiago, P. E. Videla, M. Tremblay, L. Velarde, V. S. Batista, S. Hammes-Schiffer, and E. C. Y. Yan. Beyond the “spine of hydration”: Chiral SFG spectroscopy detects DNA first hydration shell and base pair structures. *J. Chem. Phys.*, 161(9), Sept. 2024.



- [135] I. Persson. Structures of hydrated metal ions in solid state and aqueous solution. *Liquids*, 2(3):210–242, 2022.
- [136] A. T. Phan, J.-L. Leroy, and M. Guéron. Determination of the residence time of water molecules hydrating B'-DNA and B-DNA, by one-dimensional zero-enhancement nuclear Overhauser effect spectroscopy. *J. Mol. Biol.*, 286(2):505–519, 1999.
- [137] J. C. Phillips, R. Braun, W. Wang, J. Gumbart, E. Tajkhorshid, E. Villa, C. Chipot, R. D. Skeel, L. Kale, and K. Schulten. Scalable molecular dynamics with NAMD. *J. Comput. Chem.*, 26(16):1781–1802, 2005.
- [138] J. W. Ponder and D. A. Case. Force fields for protein simulations. In *Protein Simulations*, Advances in protein chemistry, pages 27–85. Elsevier, 2003.
- [139] S. Y. Ponomarev, K. M. Thayer, and D. L. Beveridge. Ion motions in molecular dynamics simulations on DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101(41):14771–14775, 2004.
- [140] A. I. Popov, M. K. Wong, and W. J. McKinney. Spectroscopic studies of ionic solvation. VIII. Alkali metal salts in acetone solutions. *J. Phys. Chem.*, 75(1):56–61, 1971.
- [141] J. Powell, G. Edwards, L. Genzel, F. Kremer, A. Wittlin, W. Kubasek, and W. Peticolas. Investigation of far-infrared vibrational modes in polynucleotides. *Phys. Rev. A*, 35(9):3929, 1987.
- [142] B. Prescott, W. Steinmetz, and G. Thomas Jr. Characterization of DNA structures by laser raman spectroscopy. *Biopolymers*, 23(2):235–256, 1984.
- [143] R. Rafael, T. López-Ciudad, P. Kumar P, and D. Marx. Quantum corrections to classical time-correlation functions: Hydrogen bonding and anharmonic floppy modes. *J. Chem. Phys.*, 121(9):3973–3983, 2004.
- [144] A. Rich and S. Zhang. Timeline: Z-DNA: the long road to biological function. *Nat. Rev. Genet.*, 4(7):566–572, July 2003.

- [145] M. J. Robertson, J. Tirado-Rives, and W. L. Jorgensen. Improved peptide and protein torsional energetics with the OPLSAA force field. *J. Chem. Theory Comput.*, 11(7):3499–3509, July 2015.
- [146] W. Rudolph, M. H. Brooker, and C. C. Pye. Hydration of lithium ion in aqueous solutions. *The Journal of Physical Chemistry*, 99(11):3793–3797, 1995.
- [147] J.-P. Ryckaert, G. Ciccotti, and H. J. Berendsen. Numerical integration of the Cartesian equations of motion of a system with constraints: molecular dynamics of *n*-alkanes. *J. Comput. Phys.*, 23(3):327–341, 1977.
- [148] W. Saenger. *Principles of Nucleic Acid Structure*. Springer, New York, 1984.
- [149] W. Saenger, W. N. Hunter, and O. Kennard. DNA conformation is determined by economics in the hydration of phosphate groups. *Nature*, 324(6095):385–388, 1986.
- [150] G. Safford, P. Leung, A. Naumann, and P. Schaffer. Investigation of Low-Frequency Motions of H<sub>2</sub>O Molecules in ionic solutions by Neutron Inelastic Scattering. *J. Chem. Phys.*, 50(10):4444–4467, 1969.
- [151] D. Saha, S. Supekar, and A. Mukherjee. Distribution of residence time of water around DNA base pairs: governing factors and the origin of heterogeneity. *J. Phys. Chem. B*, 119(34):11371–11381, 2015.
- [152] P. Schienbein, G. Schwaab, H. Forbert, M. Havenith, and D. Marx. Correlations in the solute–solvent dynamics reach beyond the first hydration shell of ions. *J. Phys. Chem. Lett.*, 8(11):2373–2380, 2017.
- [153] T. Schlick. *Molecular modeling and simulation: an interdisciplinary guide*, volume 2. Springer, 2010.
- [154] D. A. Schmidt, O. Birer, S. Funkner, B. P. Born, R. Gnanasekaran, G. W. Schwaab, D. M. Leitner, and M. Havenith. Rattling in the cage: Ions as

- probes of sub-picosecond water network dynamics. *J. Am. Chem. Soc.*, 131(51):18512–18517, 2009.
- [155] G. Schwaab, F. Sebastiani, and M. Havenith. Ion hydration and ion pairing as probed by THz spectroscopy. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58(10):3000–3013, 2019.
- [156] M. Semenov, T. Bol’bukh, V. Kashpur, M. VIa, and G. Mrevlishvili. Hydration and stability of the B-form of LiDNA. *Biofizika*, 39(1):50–57, 1994.
- [157] K. Serec, S. D. Babić, R. Podgornik, and S. Tomić. Effect of magnesium ions on the structure of dna thin films: An infrared spectroscopy study. *Nucleic Acids Res.*, 44(17):8456–8464, 2016.
- [158] D. Sharma and A. Chandra. Terahertz spectroscopy of aqueous solutions of sodium halides (NaX): Self-and cross-correlation contributions of ions and hydration shell water for X= F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, and I<sup>-</sup>. *J. Phys. Chem. B.*, 127(43):9323–9335, 2023.
- [159] M. Śmiechowski, H. Forbert, and D. Marx. Spatial decomposition and assignment of infrared spectra of simple ions in water from mid-infrared to THz frequencies: Li<sup>+</sup> (aq) and F<sup>-</sup>(aq). *J. Chem. Phys.*, 139(1), 2013.
- [160] P. Smirnov and V. Trostin. Structure of the nearest surrounding of the Li<sup>+</sup> ion in aqueous solutions of its salts. *Russ. J. Gen. Chem.*, 76(2):175–182, 2006.
- [161] P. Smirnov and V. Trostin. Structures of the nearest surroundings of the K<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup>, and Cs<sup>+</sup> ions in aqueous solutions of their salts. *Russ. J. Gen. Chem.*, 77(12):2101–2107, 2007.
- [162] P. R. Smirnov and V. N. Trostin. Structure of the nearest surrounding of the Na<sup>+</sup> ion in aqueous solutions of its salts. *Russ. J. Gen. Chem.*, 77(5):844–850, 2007.

- [163] R. S. Spolar and M. T. Record Jr. Coupling of local folding to site-specific binding of proteins to DNA. *Science*, 263(5148):777–784, 1994.
- [164] M. Sunnerhagen, V. P. Denisov, K. Venu, A. M. Bonvin, J. Carey, B. Halle, and G. Otting. Water molecules in DNA recognition I: hydration lifetimes of *trp* operator DNA in solution measured by NMR spectroscopy. *J. Mol. Biol.*, 282(4):847–858, 1998.
- [165] G. B. B. M. Sutherland and M. Tsuboi. The infra-red spectrum and molecular configuration of sodium deoxyribonucleate. *Proc. R. Soc. Lond.*, 239(1219):446–463, 1957.
- [166] V. Tereshko, G. Minasov, and M. Egli. A “hydrat-ion” spine in a B-DNA minor groove. *J. Am. Chem. Soc.*, 121(15):3590–3595, 1999.
- [167] V. Tereshko, C. J. Wilds, G. Minasov, T. P. Prakash, M. A. Maier, A. Howard, Z. Wawrzak, M. Manoharan, and M. Egli. Detection of alkali metal ions in DNA crystals using state-of-the-art X-ray diffraction experiments. *Nucleic Acids Res.*, 29(5):1208–1215, Mar. 2001.
- [168] G. J. Thomas, Jr, J. M. Benevides, S. A. Overman, T. Ueda, K. Ushizawa, M. Saitoh, and M. Tsuboi. Polarized raman spectra of oriented fibers of a DNA and B DNA: anisotropic and isotropic local raman tensors of base and backbone vibrations. *Biophys. J.*, 68(3):1073–1088, Mar. 1995.
- [169] M. Tsuboi. Application of infrared spectroscopy to structure studies of nucleic acids. *Appl. Spectrosc. Rev.*, 3(1):45–90, 1970.
- [170] H. Urabe, H. Hayashi, Y. Tominaga, Y. Nishimura, K. Kubota, and M. Tsuboi. Collective vibrational modes in molecular assembly of DNA and its application to biological systems. Low-frequency Raman spectroscopy. *J. Chem. Phys.*, 82(1):531–535, 1985.
- [171] H. Urabe, Y. Sugawara, M. Tsukakoshi, and T. Kasuya. Low-frequency Raman spectra of guanosine and nucleotides in ordered states: Origin of the lowest-frequency mode. *Jo. Chem. Phys.*, 95(8):5519–5523, 1991.

- [172] H. Urabe and Y. Tominaga. Low frequency Raman spectra of DNA. *J. Phys. Soc. Jpn.*, 50(11):3543–3544, 1981.
- [173] P. Várnai and K. Zakrzewska. DNA and its counterions: a molecular dynamics study. *Nucl. Acids. Res.*, 32(14):4269–4280, 2004.
- [174] S. Volkov and A. Kosevich. Conformation oscillations of DNA. *Molekuliarnaia Biologiia*, 21(3):797–806, 1987.
- [175] S. Volkov and A. Kosevich. Theory of low-frequency vibrations in DNA macromolecules. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 8(5):1069–1083, 1991.
- [176] G. Walrafen. Raman spectral studies of water structure. *J. Chem. Phys.*, 40(11):3249–3256, 1964.
- [177] G. Walrafen. Raman spectrum of water: transverse and longitudinal acoustic modes below  $\approx 300 \text{ cm}^{-1}$  and optic modes above  $\approx 300 \text{ cm}^{-1}$ . *J. Phys. Chem.*, 94(6):2237–2239, 1990.
- [178] G. Walrafen, Y. Chu, and G. Piermarini. Low-frequency Raman scattering from water at high pressures and high temperatures. *J. Phys. Chem.*, 100(24):10363–10372, 1996.
- [179] G. Walrafen and E. Pugh. Raman combinations and stretching overtones from water, heavy water, and NaCl in water at shifts to *ca.*  $7000 \text{ cm}^{-1}$ . *J. Solution Chem.*, 33(1):81–97, 2004.
- [180] G. E. Walrafen, M. Hokmabadi, W. Yang, Y. Chu, and B. Monosmith. Collision-induced Raman scattering from water and aqueous solutions. *J Phys Chem*, 93(8):2909–2917, 1989.
- [181] A. H. Wang, G. J. Quigley, F. J. Kolpak, J. L. Crawford, J. H. van Boom, G. van der Marel, and A. Rich. Molecular structure of a left-handed double helical DNA fragment at atomic resolution. *Nature*, 282(5740):680–686, Dec. 1979.

- [182] J. Watson and F. Crick. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature*, 171:737–738, 1953.
- [183] J. D. Watson and F. H. Crick. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, 171(4356):737–738, 1953.
- [184] T. Weidlich, S. Lindsay, Q. Rui, A. Rupprecht, W. Peticolas, and G. Thomas. A raman study of low frequency intrahelical modes in A-, B-, and C-DNA. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 8(1):139–171, 1990.
- [185] T. Weidlich, S. Lindsay, and A. Rupprecht. Counterion effects on the structure and dynamics of solid DNA. *Phys. Rev. Lett.*, 61(14):1674, 1988.
- [186] T. Weidlich, J. W. Powell, L. Genzel, and A. Rupprecht. Counterion effects on the far-IR vibrational spectra of poly(rI) · poly(rC). *Biopolymers*, 30(3-4):477–480, Jan. 1990.
- [187] D. R. Whelan, K. R. Bambery, P. Heraud, M. J. Tobin, M. Diem, D. McNaughton, and B. R. Wood. Monitoring the reversible B to a-like transition of DNA in eukaryotic cells using fourier transform infrared spectroscopy. *Nucleic Acids Res.*, 39(13):5439–5448, July 2011.
- [188] M. Wilkins, A. Stokes, and H. Wilson. Molecular structure of Nucleic Acids: Molecular Structure of Deoxypentose Nucleic Acids. *Nature*, 171:738–740, 1953.
- [189] M. H. Wilkins. Molecular configuration of nucleic acids. *Science*, 140(3570):941–950, 1963.
- [190] M. H. F. Wilkins, A. R. Stokes, and H. R. Wilson. Molecular structure of nucleic acids: Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. *Nature*, 171(4356):738–740, Apr. 1953.
- [191] B. Wittig, T. Dorbic, and A. Rich. Transcription is associated with Z-DNA formation in metabolically active permeabilized mammalian cell nuclei. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 88(6):2259–2263, Mar. 1991.

- [192] B. Wong, S. Chen, J.-A. Kwon, and A. Rich. Characterization of Z-DNA as a nucleosome-boundary element in yeast *saccharomyces cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 104(7):2229–2234, 2007.
- [193] K. Woods, S. Lee, H.-Y. Holman, and H. Wiedemann. The effect of solvent dynamics on the low-frequency collective motions of DNA in solution and unoriented films. *J. Chem. Phys.*, 124(22):224706, 2006.
- [194] J. Xue, X. Li, R. Tan, and W. Zong. Molecular dynamics simulations of A-DNA in bivalent metal ions salt solution. *Chin. Phys. B*, 31(4):048702, 2022.
- [195] Y. Yonetani and H. Kono. What determines water-bridge lifetimes at the surface of DNA? Insight from systematic molecular dynamics analysis of water kinetics for various DNA sequences. *Biophys. Chem.*, 160(1):54–61, 2012.
- [196] J. Yoo and A. Aksimentiev. Improved parametrization of  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{Mg}^{2+}$  ions for all-atom molecular dynamics simulations of nucleic acid systems. *J. Phys. Chem. Lett.*, 3(1):45–50, 2012.
- [197] L. Young, V. Prabhu, and E. Prohofsky. Calculation of far-infrared absorption in polymer DNA. *Phys. Rev. A*, 39(6):3173, 1989.
- [198] M. A. Young, B. Jayaram, and D. Beveridge. Intrusion of counterions into the spine of hydration in the minor groove of B-DNA: fractional occupancy of electronegative pockets. *J. Am. Chem. Soc.*, 119(1):59–69, 1997.
- [199] O. Zdorevskiy and S. Perepelytsya. Dynamics of  $\text{K}^+$  counterions around DNA double helix in the external electric field: A molecular dynamics study. *Eur. Phys. J. E*, 43:77, 2020.
- [200] H. R. Zelsmann. Temperature dependence of the optical constants for liquid  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{D}_2\text{O}$  in the far IR region. *J. Mol. Struct.*, 350(2):95–114, 1995.
- [201] G. P. Zhizhina and E. F. Oleinik. Infrared spectroscopy of nucleic acids. *Russ. Chem. Rev.*, 41(3):258–280, Mar. 1972.

- [202] А. В. Сиволоб. *Фізика ДНК : навчальний посібник*. К. : Видавничо-поліграфічний центр “Київський університет”, 2001.



# ДОДАТКИ

## Додаток А

### Список опублікованих робіт та тез конференцій за темою дисертації

1. T.L. Bubon, S.M. Perepelytsya. Low-frequency vibrations of water molecules in DNA minor groove. *European Physical Journal E*. 44(6), 84 (2021). DOI: [10.1140/epje/s10189-021-00080-3](https://doi.org/10.1140/epje/s10189-021-00080-3) (Q3)
2. Tetiana Bubon, Oleksii Zdorevskiy, Sergiy Perepelytsya. Molecular dynamics study of collective water vibrations in a DNA hydration shell. *European Biophysics Journal*. 52(1-2), 69-79 (2023). DOI: [10.1007/s00249-023-01638-z](https://doi.org/10.1007/s00249-023-01638-z) (Q2)
3. Tetiana Bubon, Khatereh Azizi. Effects of alkali-metal counterions on the vibrational dynamics of the DNA hydration shell. *The Journal of Physical Chemistry B*. 129(1), 28–40 (2025). DOI: [10.1021/acs.jpcc.4c04449](https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.4c04449) (Q1)

### Список тез доповідей на конференціях:

1. T.L. Bubon, S.M. Perepelytsya. Low-frequency vibrations of water molecules in the hydration spine of DNA minor groove. X Conference of Young Scientists "Problems of Theoretical Physics". 23–24 December, 2019. Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. Book of Abstracts – P. 12.
2. T.L. Bubon, S.M. Perepelytsya. Low-frequency modes of water vibrations in the minor groove of DNA double helix. XI Conference of Young Scientists

- "Problems of Theoretical Physics". 21–23 December, 2020. Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. Book of Abstracts – P. 71.
3. T.L. Bubon, O.O. Zdorevskyi, S.M. Perepelytsya. Collective water vibrations in a DNA hydration shell. XIII Conference of Young Scientists "Problems of Theoretical Physics". 21 December, 2022. Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine. Book of Abstracts – P. 13.
  4. T.L. Bubon, O.O. Zdorevskyi, S.M. Perepelytsya. Modeling collective vibrations of DNA hydration shell. Training school: Multiscale Modeling of the properties of compounds: From isolated molecules to 3D materials. Belgrade, Serbia. 19–22 September, 2023. Book of Abstracts – P. 35.
  5. Т.Л. Бубон, О.О. Здоревський, С.М. Перепелиця. Колективна динаміка молекул води іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК. 26–27 жовтня, 2023. XXIII Всеукраїнська школа-семінар молодих вчених зі статистичної фізики та теорії конденсованої речовини. Львів, Україна. Збірка Тез - с. 25.
  6. Tetiana Bubon, Khatereh Azizi. Specific effects of alkali metal ions on the vibrational dynamics of DNA ion-hydration shell. The 2nd Scientific workshop for students "Computational Physics of DNA". May 21-23, 2024. Bogolyubov Institute for Theoretical Physics of the NAS of Ukraine. Kyiv, Ukraine. Publication from the school proceedings - [125].

#### **Список доповідей на семінарах інституту:**

1. Т.Л. Бубон, С.М. Перепелиця. Моделювання структури та динаміки гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК. Семінар "Проблеми теоретичної фізики" для студентів, аспірантів і наукових працівників. 19 травня, 2021. Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України. Київ, Україна.

2. Т.Л. Бубон, С.М. Перепелиця. Низькочастотний спектр молекул води в гідратній оболонці подвійної спіралі ДНК: дослідження методом молекулярної динаміки. Семінар "Проблеми теоретичної фізики" для студентів, аспірантів і наукових працівників. 24 листопада, 2021. Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України. Київ, Україна.
3. Т.Л. Бубон, О.О. Здоревський, С.М. Перепелиця. Молекулярно-динамічні моделювання колективної динаміки іон-гідратної оболонки. Студентська наукова школа-семінар "Комп'ютерна фізика ДНК". 17–19 травня, 2023. Інститут теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України. Київ, Україна.

## Додаток Б

### Деталі розрахунку силової константи та амплітуд зміщень молекул води в мінорному жолобі ДНК

Табл. Б1: Коефіцієнти апроксимації з рівняння (2.34) в основному тексті дисертації. Апроксимація потенціалів середньої сили (PMF) поліномом четвертої степені ( $W = A + B_1r + B_2r^2 + B_3r^3 + B_4r^4$ ) показана на Рис. Б2.

	$A$	$B_1$	$B_2$	$B_3$	$B_4$
G4	8979,52082	-11655,7815	5671,27326	-1226,32648	99,48043
A5	9590,21826	-12511,63238	6117,71565	-1329,06472	108,27994
A6	7300,62983	-9975,63035	5110,27884	-1163,43152	99,35419
T7	5153,55662	-6852,04417	3408,78115	-752,07155	62,104
T8	6949,04121	-9397,01147	4757,26862	-1068,75459	89,92715
C9	8951,67994	-11610,17232	5645,44258	-1220,28182	98,99069
G10	10313,07139	-14266,63287	7398,43037	-1705,04884	147,38997
G16	9570,38651	-12509,46189	6132,26805	-1336,60216	109,34173
A17	8805,56097	-11403,95426	5531,7209	-1191,39366	96,16168
A18	5818,61685	-7772,01101	3883,48894	-860,34804	71,31637
T19	7357,25452	-9969,03608	5061,72957	-1141,54821	96,50753
T20	6206,34395	-8342,33879	4198,67648	-938,02828	78,52562
C21	7157,58756	-9103,47818	4331,44172	-913,97238	72,19591
G22	7469,74398	-10174,48485	5194,12783	-1178,24623	100,25374

Табл. Б2: Амплітуди зміщень ( $r_{min}$  і  $r_{max}$ ) показано в Å.  $r_0$  - положення мінімуму.  $\tilde{r}$  – середня амплітуда зміщень, що розрахована використовуючи рівняння (2.30).

<b>Gua4</b>			<b>Gua22</b>	
$r_{min}$	$r_{max}$	$\tilde{r}$	$r_{min}$	$r_{max}$
0.15	0.25	<b>0.14</b>	0.15	0.27
<b>Ade5</b>			<b>Cyt21</b>	
$r_{min}$	$r_{max}$	$\tilde{r}$	$r_{min}$	$r_{max}$
0.15	0.29	<b>0.14</b>	0.14	0.25
<b>Ade6</b>			<b>Thy20</b>	
$r_{min}$	$r_{max}$	$\tilde{r}$	$r_{min}$	$r_{max}$
0.16	0.34	<b>0.15</b>	0.15	0.30
<b>Thy7</b>			<b>Thy19</b>	
$r_{min}$	$r_{max}$	$\tilde{r}$	$r_{min}$	$r_{max}$
0.17	0.58	<b>0.17</b>	0.16	0.41
<b>Thy8</b>			<b>Ade18</b>	
$r_{min}$	$r_{max}$	$\tilde{r}$	$r_{min}$	$r_{max}$
0.15	0.39	<b>0.15</b>	0.16	0.61
<b>Cyt9</b>			<b>Ade17</b>	
$r_{min}$	$r_{max}$	$\tilde{r}$	$r_{min}$	$r_{max}$
0.14	0.22	<b>0.14</b>	0.14	0.30
<b>Gua10</b>			<b>Gua16</b>	
$r_{min}$	$r_{max}$	$\tilde{r}$	$r_{min}$	$r_{max}$
0.14	0.27	<b>0.14</b>	0.15	0.25

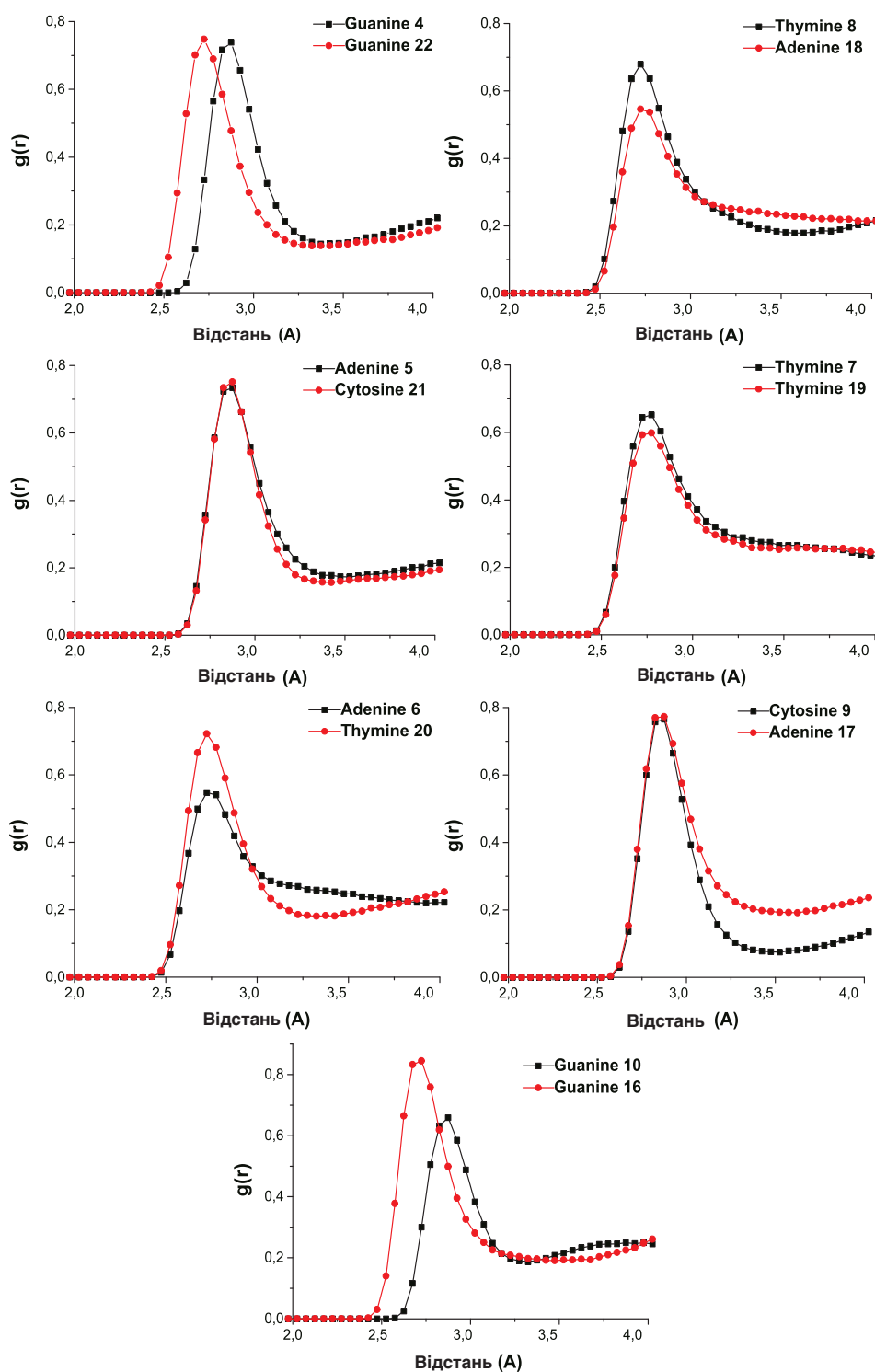


Рис. Б1: Радіальні функції розподілу для атомів оксигену молекул води відносно атомів O2 або N3 нуклеїнових основ у мінорному жолобі додекамера Дрю-Дікерсона. Відстань по осі  $OX$  показана в Å.

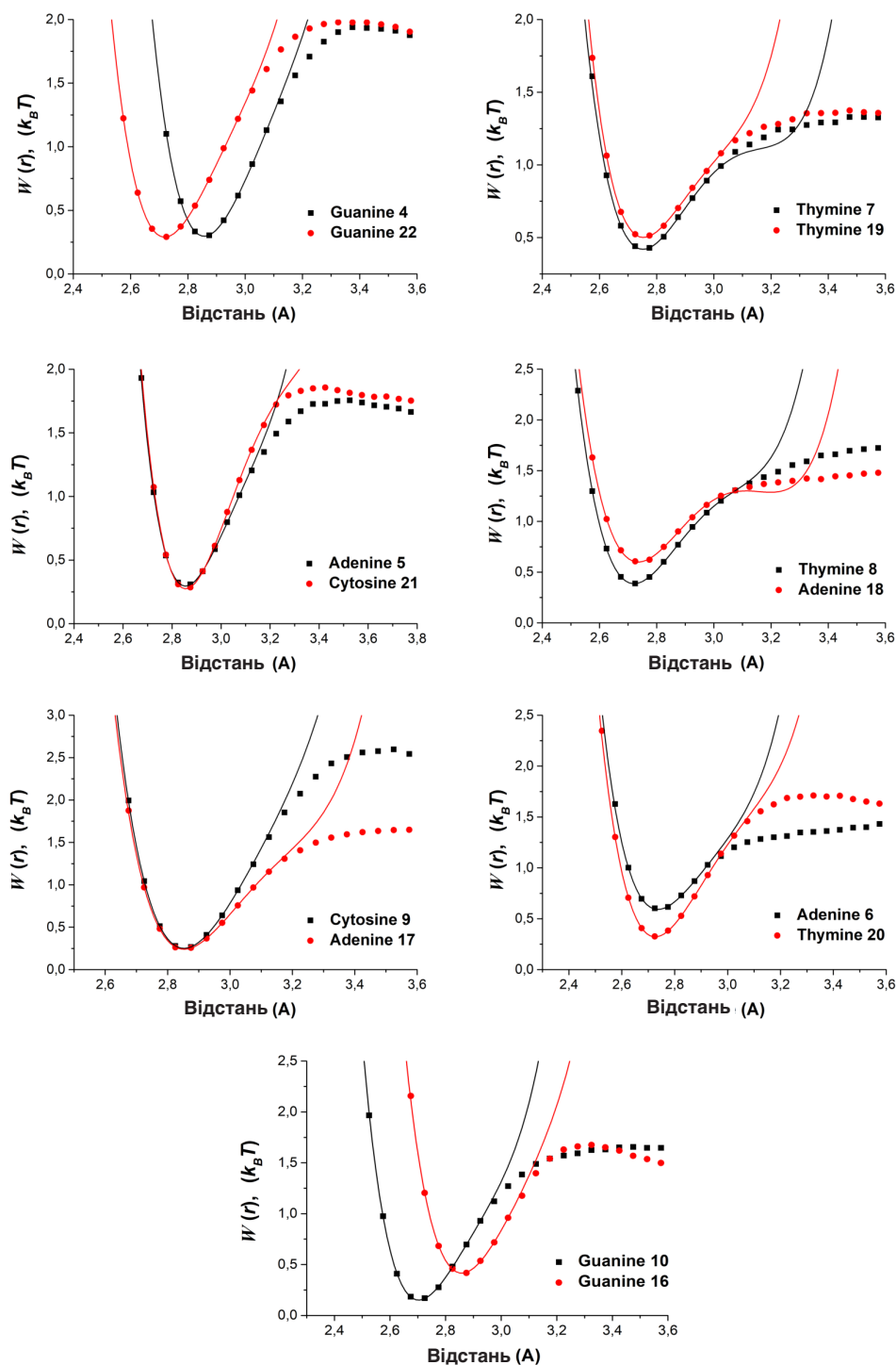


Рис. Б2: Потенціали середньої сили атомів кисню молекул води відносно атомів O2 або N3 нуклеїнових основ у мінорному жолобі додекамера Дрю-Дікерсона (розраховані за допомогою рівняння (2.32)). Червона та чорна лінії позначають апроксимацію поліномом четвертої степені (рівняння в основному тексті (2.34)). Відстань по осі  $OX$  показана в Å.

## Додаток В

### Деталі дослідження динаміки молекул води гідратної оболонки ДНК

Табл. В1: Числові значення параметрів апроксимації.  $\tilde{\nu}_c$  – частота коливань показана в  $\text{см}^{-1}$ ;  $A$  – амплітуда;  $\sigma$  – ширина піку; FWHM – напівширина на напіввисоті.

Мода	$\tilde{\nu}_c$	$A$	$\sigma$	FWHM
<b>Система ‘об’ємна вода’</b>				
<b>A</b>	31	10.6	43.5	102.5
<b>B</b>	106	1.6	20.6	48.4
<b>C</b>	143	2.5	28.7	67.7
<b>D</b>	190	1.9	39.5	92.9
<b>E</b>	236	2.1	51.8	121.9
<b>F</b>	361	1.0	96.1	226.9
<b>Вода з зафіксованими атомами Н1</b>				
<b>A</b>	15	0.4	27.9	65.7
<b>B</b>	85	1.4	24.1	56.8
<b>C</b>	115	4.2	33.9	79.9
<b>D</b>	168	5.8	53.6	138.1
<b>E</b>	276	2.6	57.9	136.4
<b>F</b>	400	0.8	90.2	212.4
<b>Вода з зафіксованими атомами Н1 та Н2</b>				
<b>A</b>	37	0.5	64.6	152.0
<b>B</b>	–	–	–	–
<b>C</b>	144	3.42	23.9	56.5
<b>D</b>	189	8.9	37.6	88.6
<b>E</b>	263	7.1	38.5	90.7
<b>F</b>	383	0.8	33.9	80.1



Табл. В1: (Продовження таблиці В1)

Мода	$\tilde{\nu}_c$	$A$	$\sigma$	FWHM
<b>Зовнішня оболонка (<math>&gt; 10 \text{ \AA}</math> від поверхні ДНК)</b>				
<b>A</b>	32	9.9	43.4	102.3
<b>B</b>	106	1.6	20.5	48.4
<b>C</b>	143	2.6	28.7	67.6
<b>D</b>	190	1.8	39.8	93.8
<b>E</b>	237	2.2	51.4	121.1
<b>F</b>	361	1.2	90.1	226.2
<b>Фосфатні групи</b>				
<b>A</b>	43	7.4	32.4	76.3
<b>B</b>	114	3.5	34.8	82.1
<b>C</b>	—	—	—	—
<b>D</b>	183	2.4	61.5	144.7
<b>E</b>	225	2.1	74.6	175.6
<b>F</b>	396	10.9	132.1	311.1
<b>Головний жолоб</b>				
<b>A</b>	46	6.2	31.4	73.9
<b>B</b>	101	3.9	39.4	92.9
<b>C</b>	—	—	—	—
<b>D</b>	185	3.2	65.0	153.2
<b>E</b>	264	1.7	96.7	227.7
<b>F</b>	394	0.3	32.7	73.9
<b>Міnorний жолоб</b>				
<b>A</b>	56	6.8	31.4	73.9
<b>B</b>	132	5.6	39.4	92.9
<b>C</b>	—	—	—	—
<b>D</b>	199	3.1	37.3	87.9
<b>E</b>	277	2.5	54.6	128.5
<b>F</b>	385	0.9	23.9	56.3

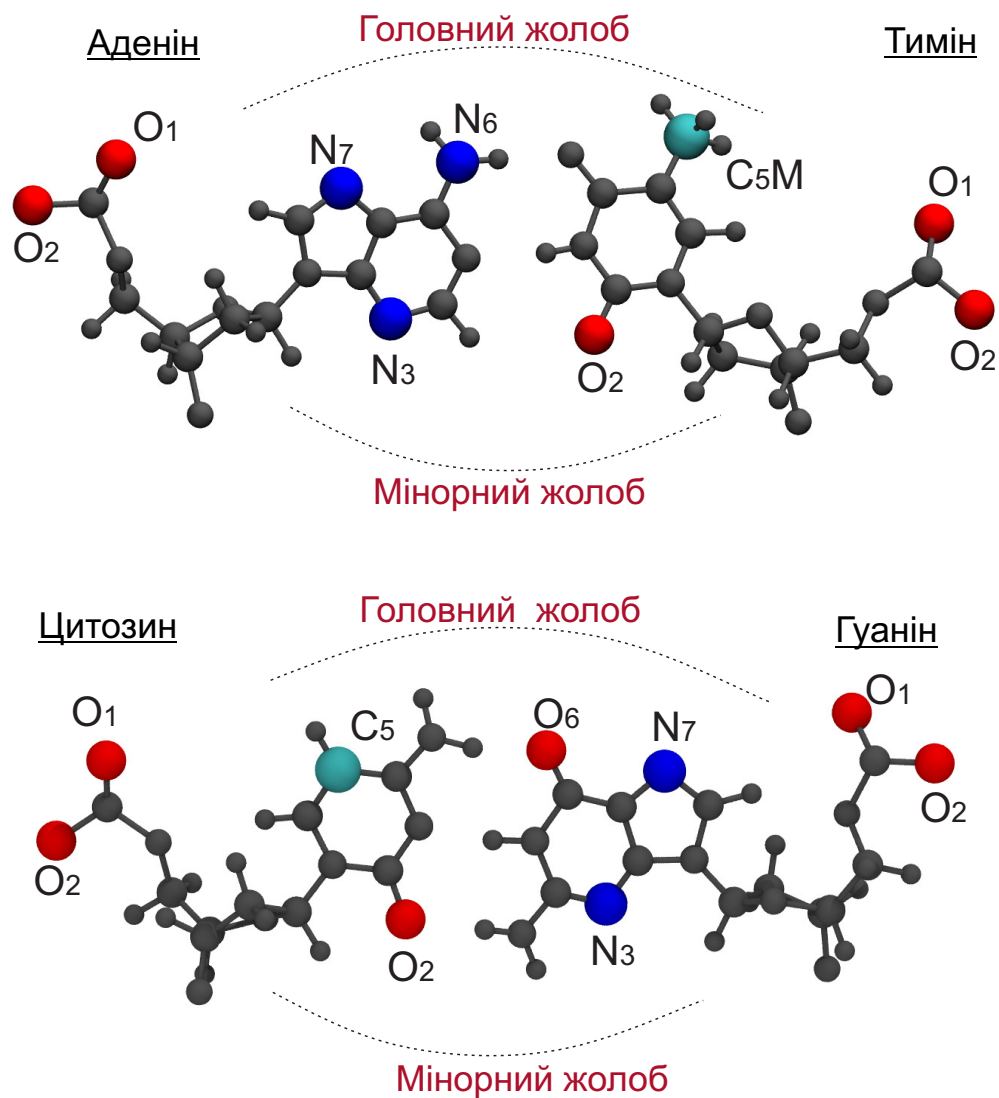


Рис. В1: Атоми в жолобах ДНК і  $\text{PO}_4^-$ , відносно яких відбиралися молекули води для коливального аналізу.

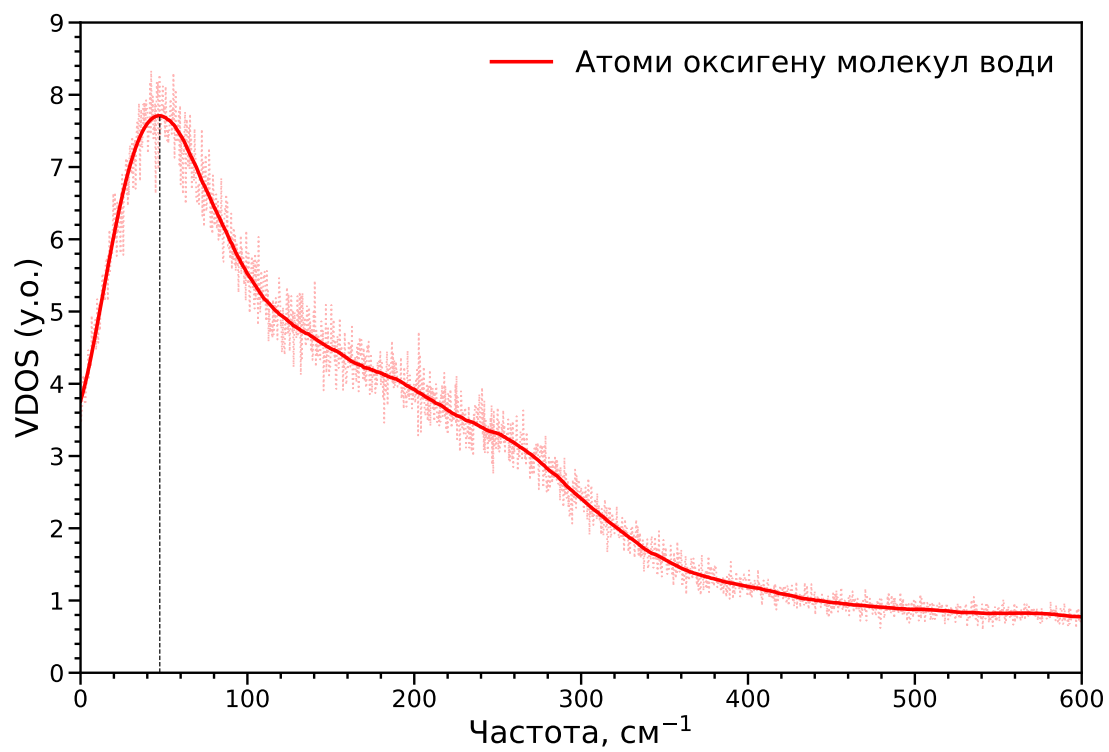


Рис. В2: Спектр VDOS атомів оксигену молекул води з незафіксованою довжиною ковалентних зв'язків O--H.

## Додаток Г

### Деталі дослідження динаміки протийонів лужних металів та молекул води іон-гідратної оболонки ДНК

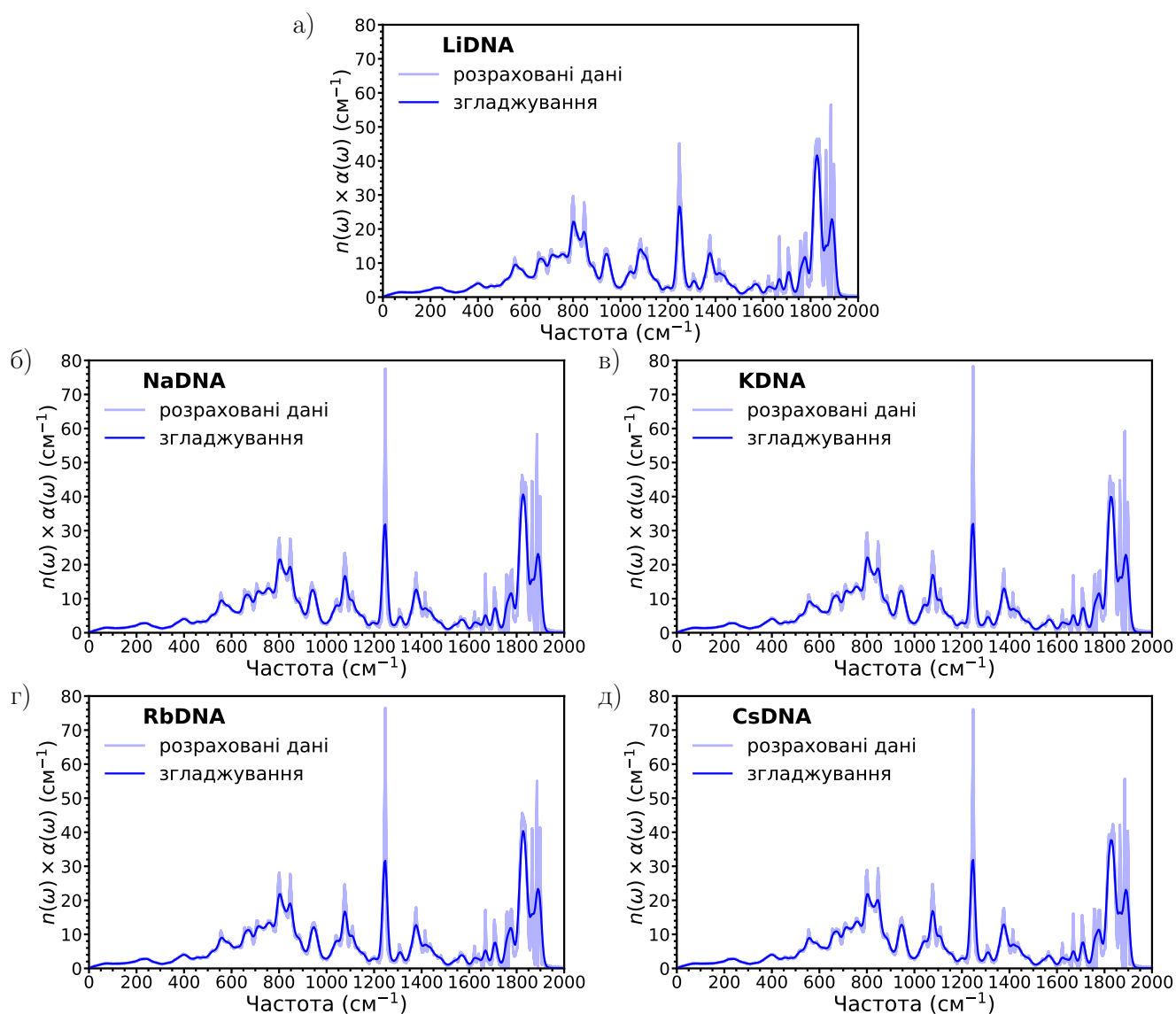


Рис. Г1: Спектри поглинання світла подвійної спіралі ДНК з різними протийонами. Розраховані спектри поглинання згладжені за допомогою процедури конволюції з вікном Гауса зі стандартним відхиленням  $\sigma = 2 \text{ см}^{-1}$ . (а) Спектр ДНК в системі LiDNA. (б) Спектр ДНК у системі NaDNA. (в) Спектр ДНК у системі KDNA. (г) Спектр ДНК у системі RbDNA. (д) Спектр ДНК в системі CsDNA.

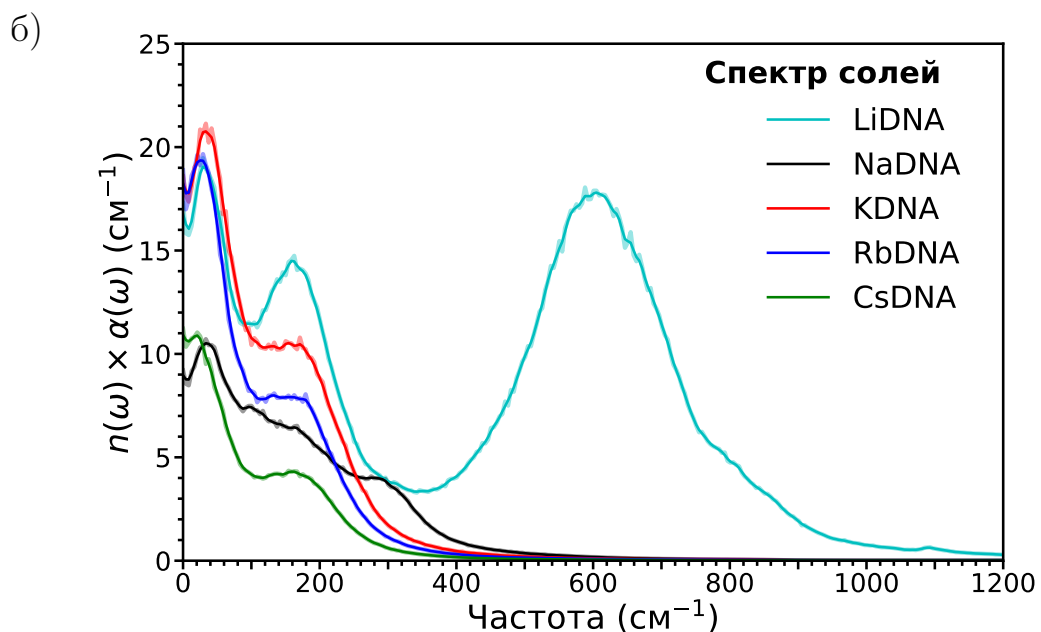
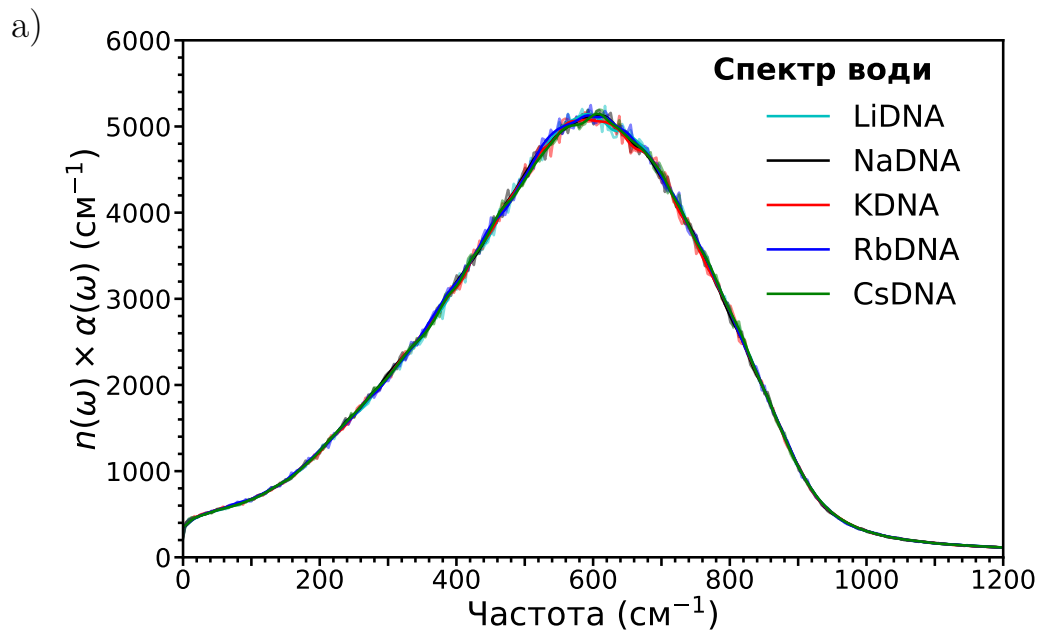


Рис. Г2: Інфрачервоні спектри поглинання води (а) та різних солей (б) в системах ДНК представлені в Таблиці 4.1. Спектри систем LiDNA, NaDNA, KDNA, RbDNA та CsDNA показані блакитним, чорним, червоним, синім та зеленим кольорами відповідно. Розраховані спектри (показані напівпрозора) води та солей згладжені за допомогою процедури конволюції з вікном Гауса зі стандартним відхиленням  $\sigma = 2 \text{ cm}^{-1}$  і  $\sigma = 1 \text{ cm}^{-1}$  відповідно.

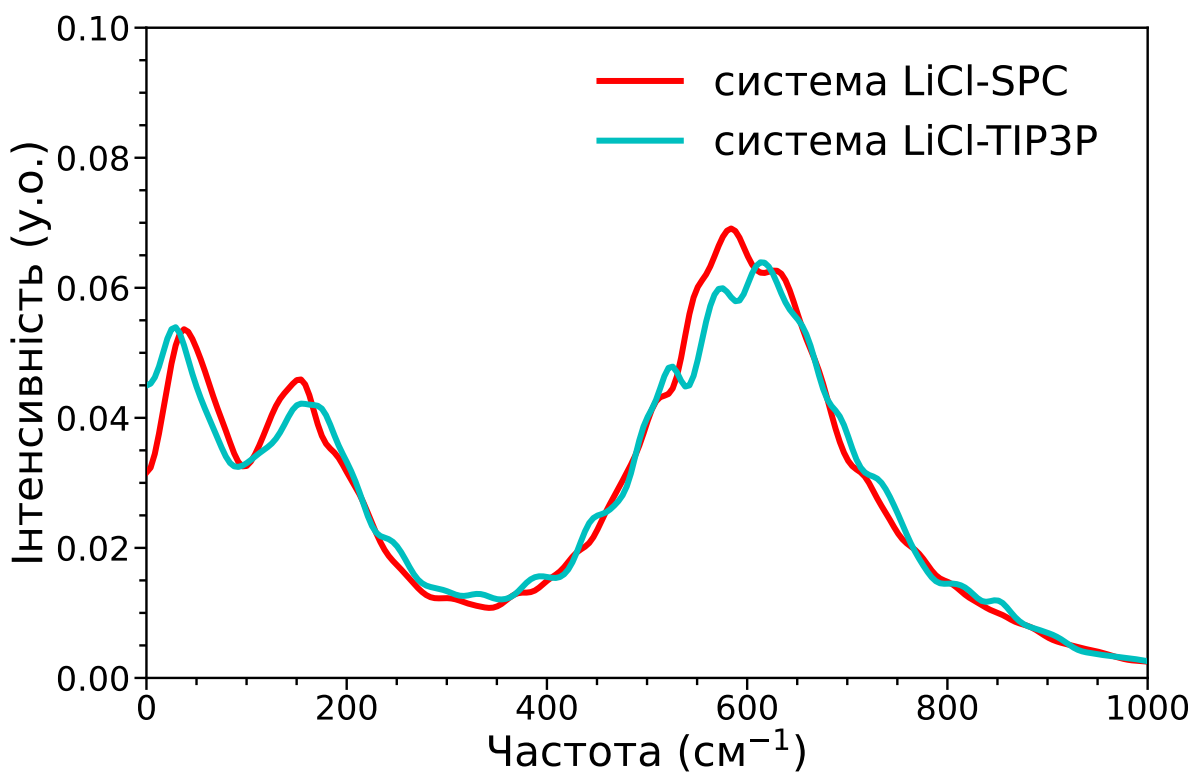


Рис. ГЗ: Порівняння інфрачервоних спектрів поглинання солі LiCl в системі з TIP3P та SPC молекулами води.

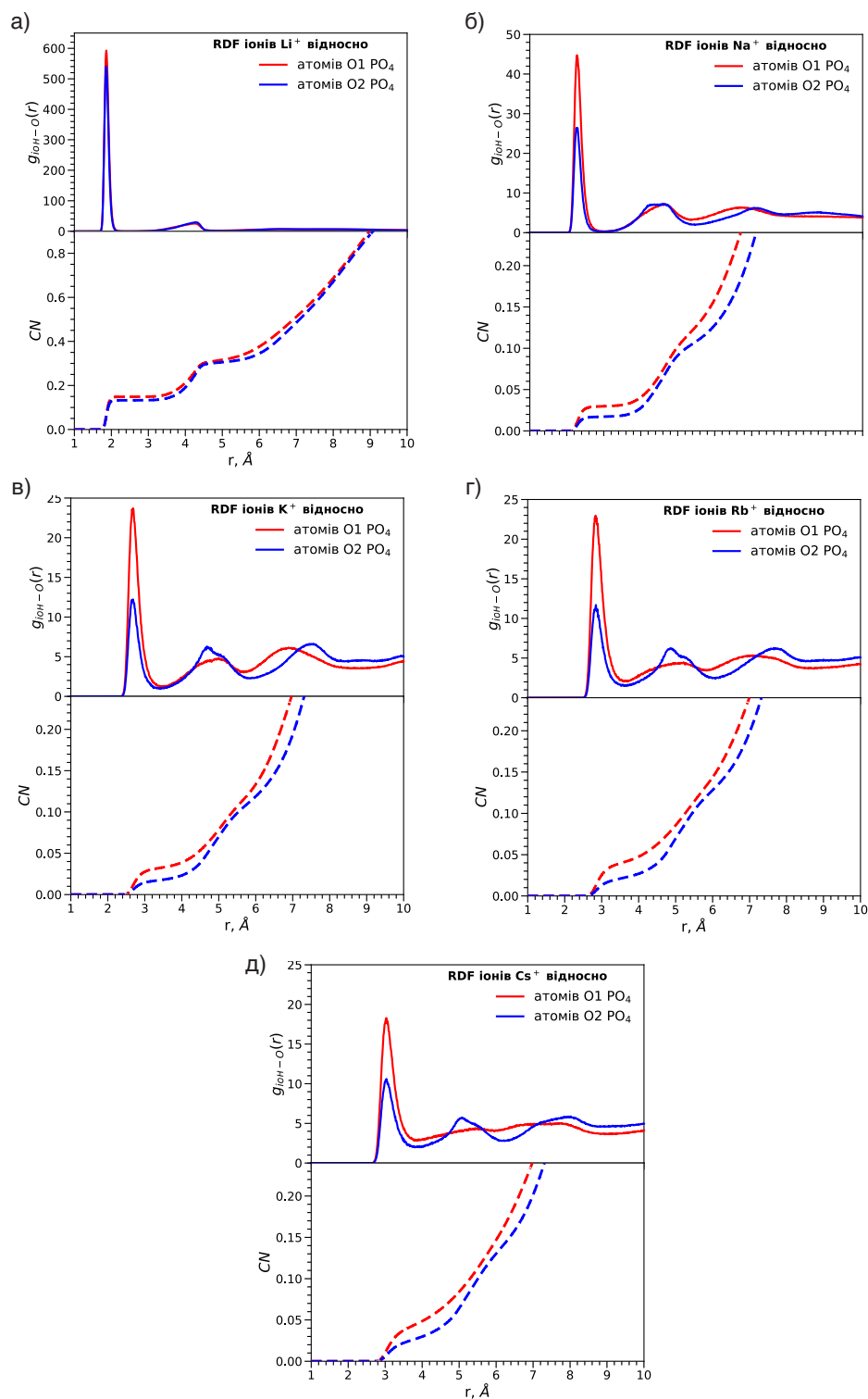


Рис. Г4: Розраховані функції радіального розподілу (RDF) (верхня панель) та координаційні числа ( $CN$ ) (нижня панель) (а)  $\text{Li}^+$ , (б)  $\text{Na}^+$ , (в)  $\text{K}^+$ , (г)  $\text{Rb}^+$  й (д) іони  $\text{Cs}^+$  по відношенню до атомів PO1 (червона лінія) і PO2 (синя лінія) фосфатних груп ДНК. RDF були розраховані за допомогою плагіна [86], що імплементований в програмному пакеті VMD [68].

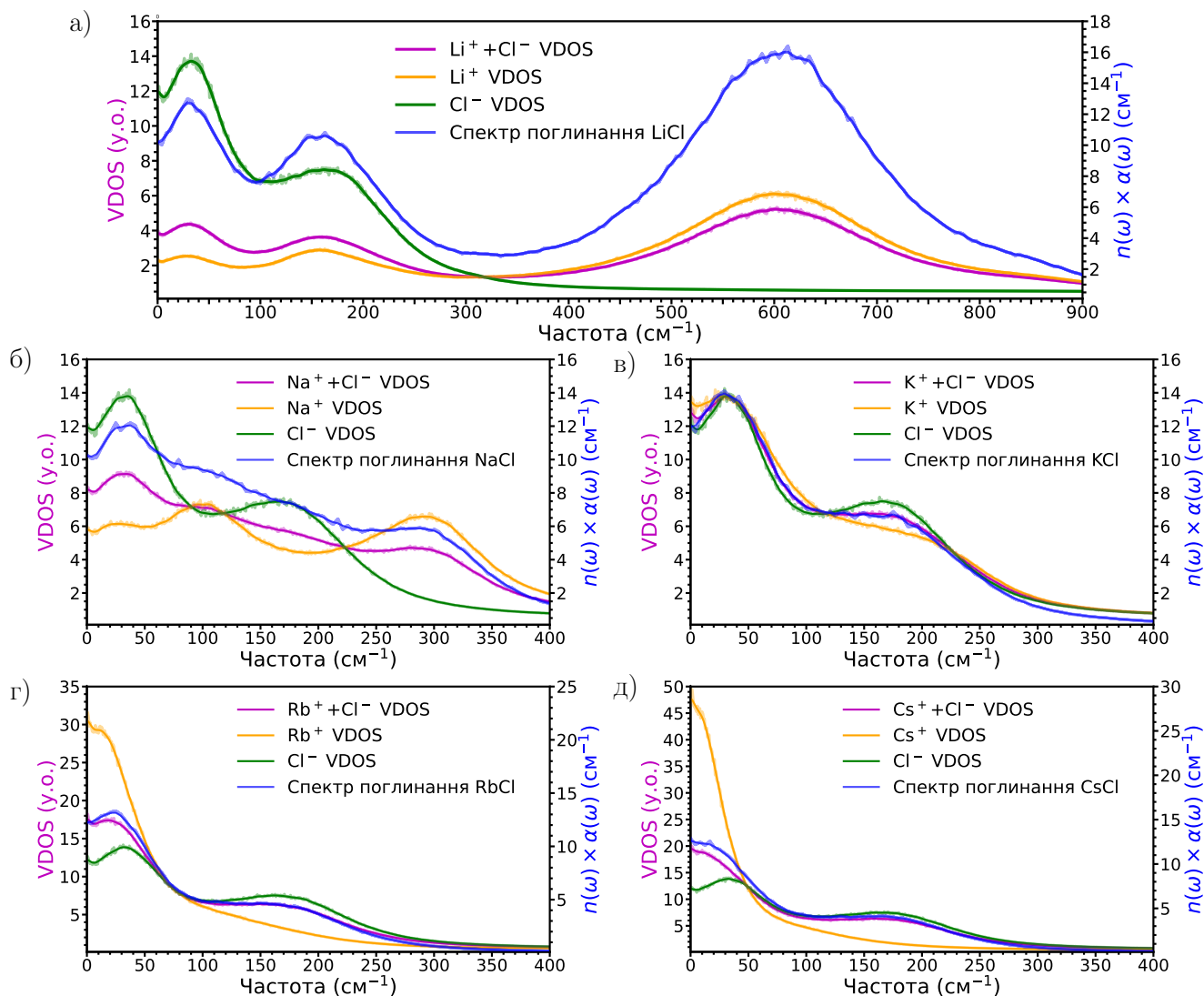


Рис. Г5: Розраховані спектри VDOS (рожева лінія) та поглинання (синя лінія) для солей у системах водних розчинів (див. Таблицю 4.1). Окремі внески катіонів та аніонів представлені помаранчевою та зеленою лініями, відповідно. Розраховані VDOS і спектри поглинання (показані напівпрозоро) для іонів, згладжені за допомогою процедури конволюції з вікном Гауса зі стандартним відхиленням  $\sigma = 4 \text{ cm}^{-1}$  і  $\sigma = 1 \text{ cm}^{-1}$  відповідно. а) Спектри солі LiCl в водному розчині. б) Спектри солі NaCl в водному розчині. в) Спектри солі KCl в водному розчині. г) Спектри солі RbCl в водному розчині. д) Спектри солі CsCl в водному розчині.



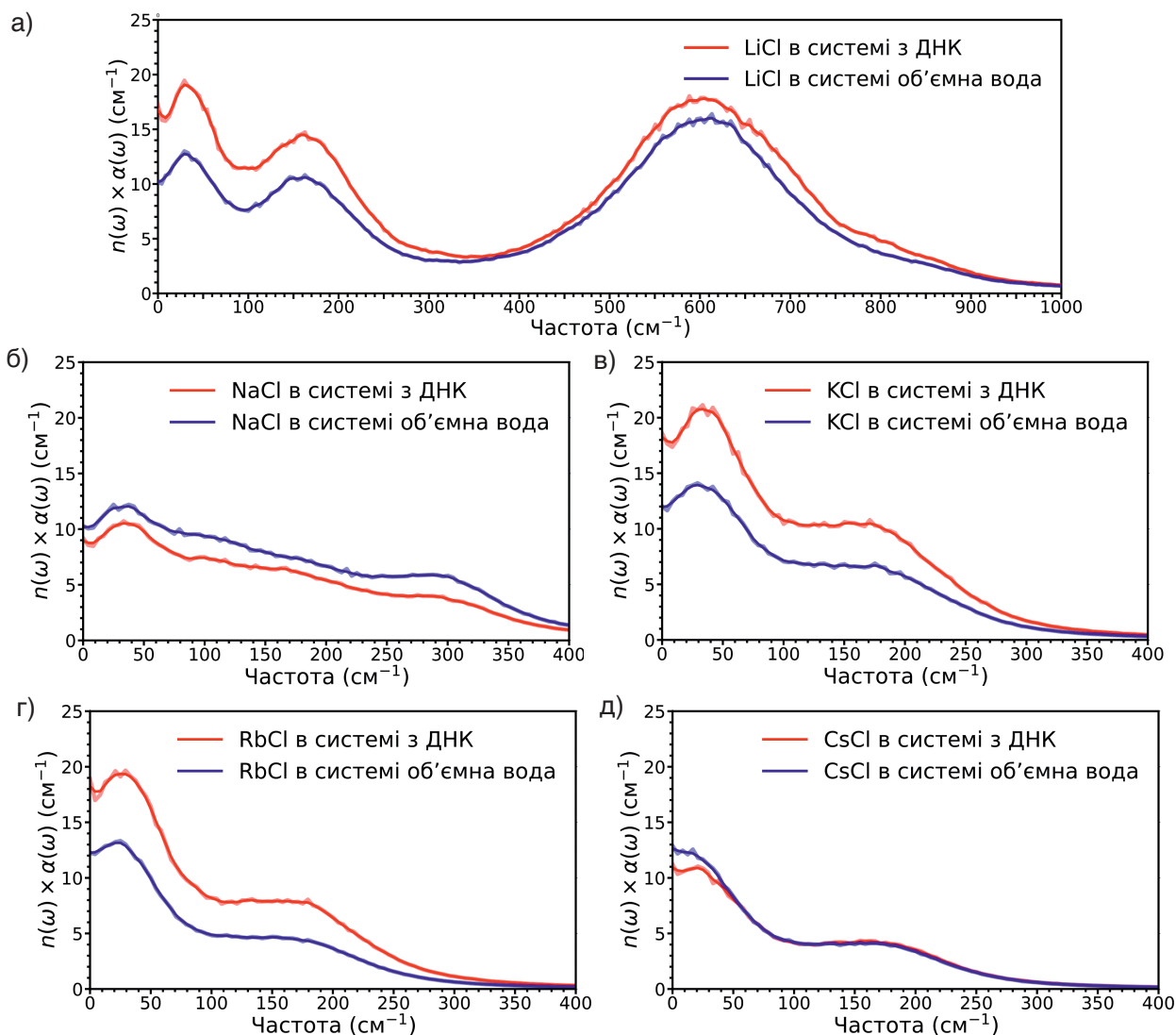


Рис. Г6: Порівняння розрахованих інфрачервоних спектрів поглинання для різних солей у системах з ДНК (червона лінія) та системах водних розчинів (синя лінія). Розраховані спектри (показані напівпрозора) для іонів, згладжені за допомогою процедури конволюції з вікном Гауса зі стандартним відхиленням  $\sigma = 1 \text{ cm}^{-1}$ . а) Спектри солі LiCl. б) Спектри солі NaCl. в) Спектри солі KCl. г) Спектри солі RbCl. д) Спектри солі CsCl.

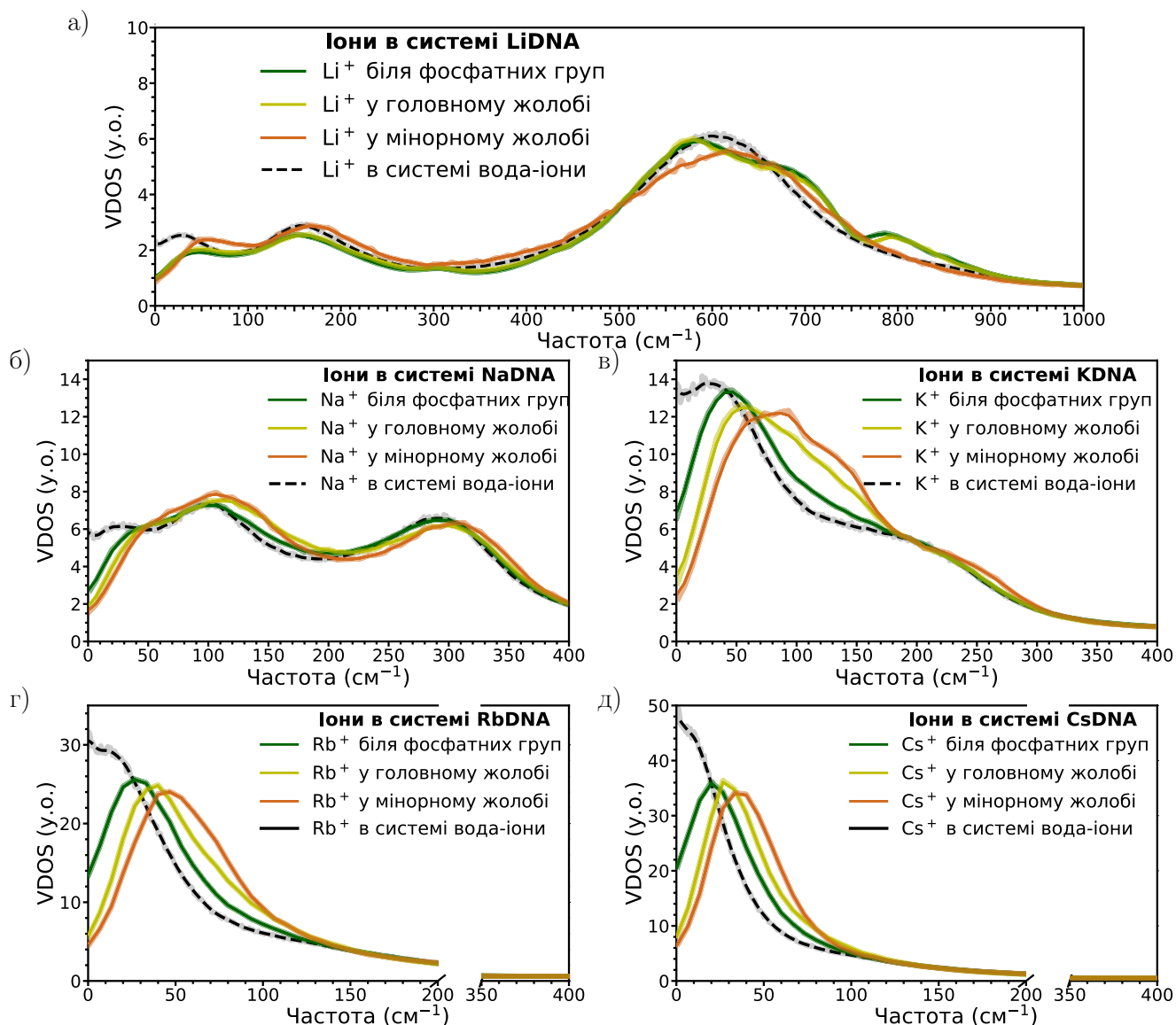


Рис. Г7: Розраховані спектри VDOS Li<sup>+</sup> (а), Na<sup>+</sup> (б), K<sup>+</sup> (в), Rb<sup>+</sup> (г) і Cs<sup>+</sup> (д) іонів, відібраних у різних областях подвійної спіралі ДНК і в об'ємі. Спектри (показані прозорим) згладжувалися за допомогою процедури конволюції з вікном Гауса. Значення стандартного відхилення наведено в Таблиці Г2. Зелена, жовта та помаранчева лінії відповідають іонам, що локалізовані біля фосфатних груп і у головному та мінорному жолобах відповідно. Чорна пунктирна лінія відповідає протийонам, відібраним у системі вода-іони з відповідною сіллю.

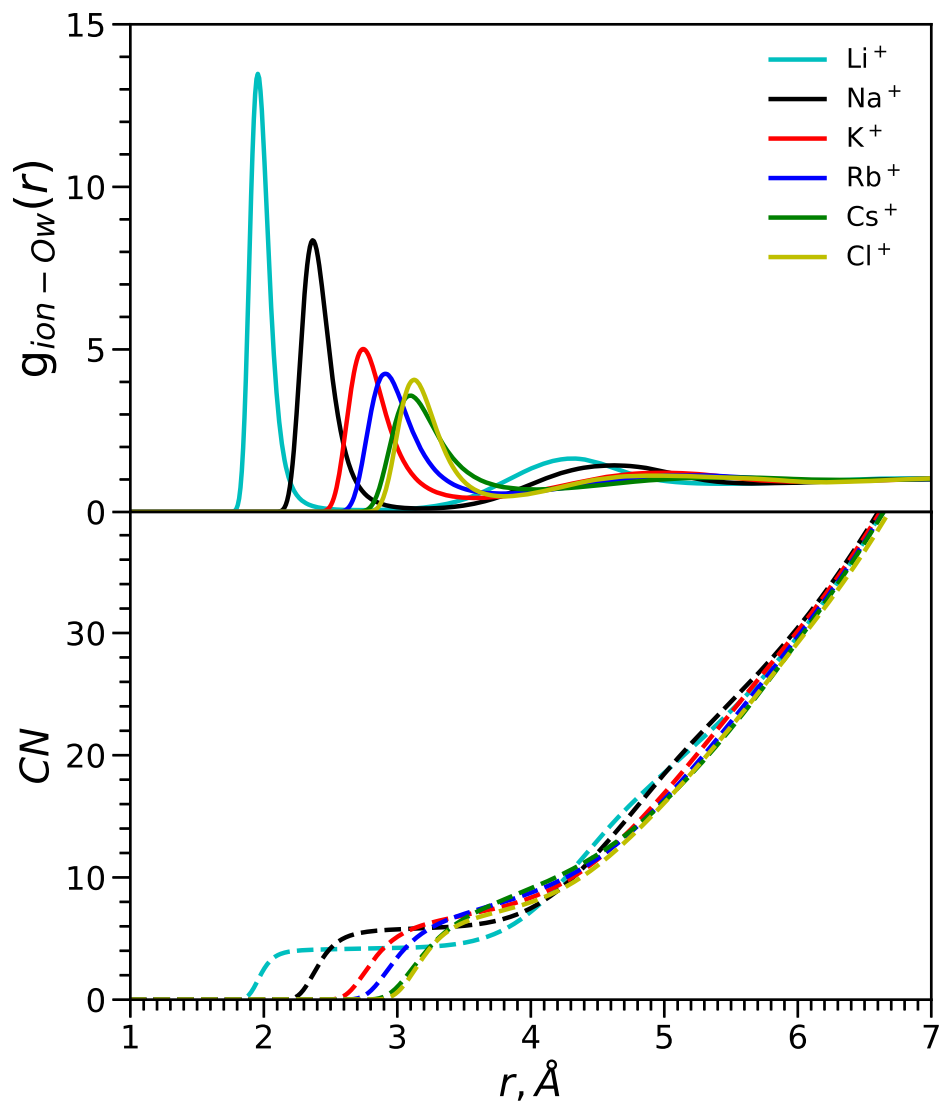


Рис. Г8: Функції радіального розподілу (RDF) (верхня панель) та координаційні числа ( $CN$ ) (нижня панель) атомів оксигену молекул води відносно протийонів, розраховані за допомогою плагіна [86], що імплементований в програмний пакет VMD [68]. RDF для атомів оксигену води відносно іонів  $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$  і  $\text{Cl}^-$  зображено блакитним, чорним, червоним, синім, зеленим та жовтим кольором відповідно.

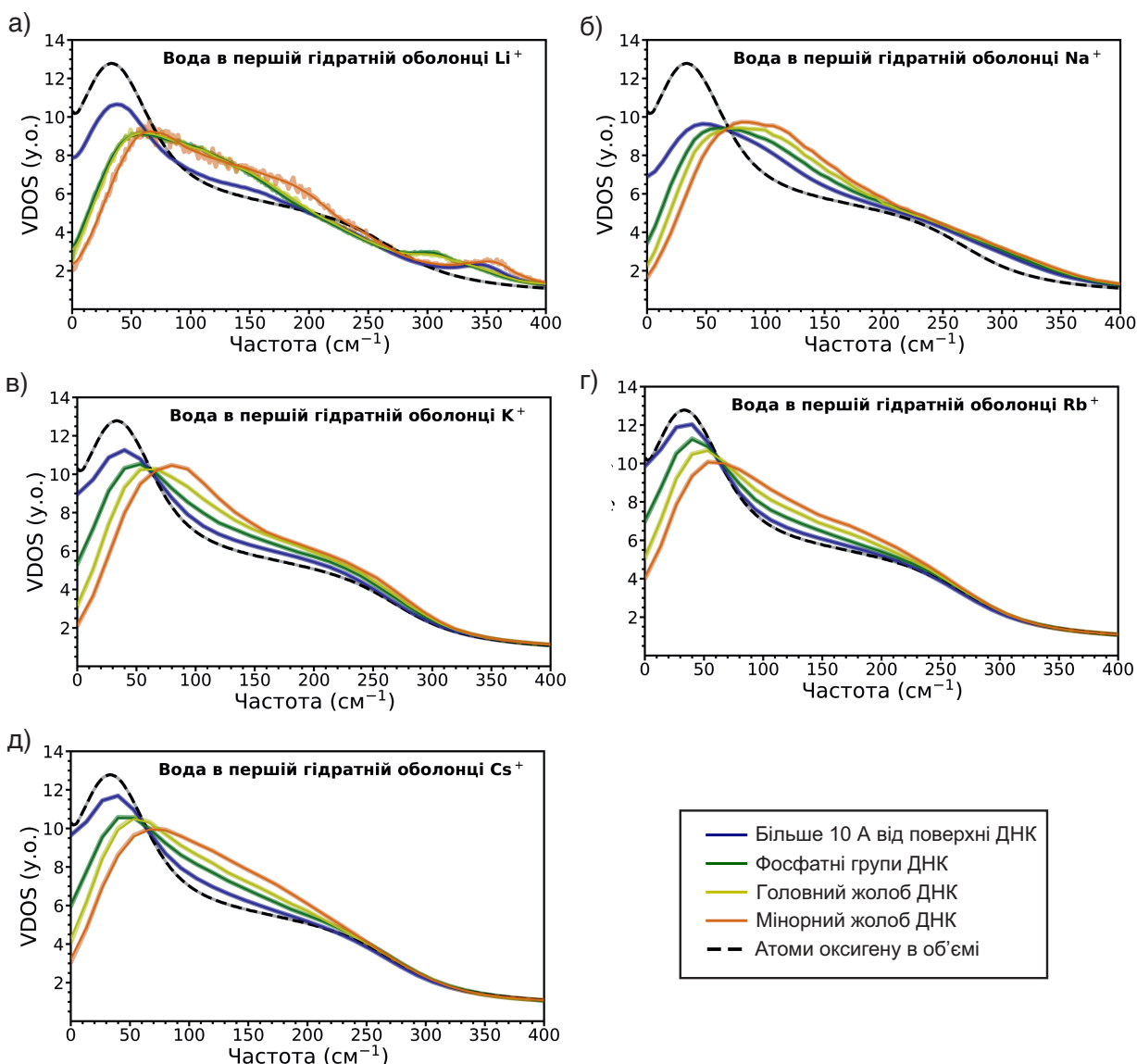


Рис. Г9: Спектри VDOS атомів кисню води першої гідратної оболонки  $\text{Li}^+$  (а),  $\text{Na}^+$  (б),  $\text{K}^+$  (в),  $\text{Rb}^+$  (г) та  $\text{Cs}^+$  (д), що локалізовані в різних областях подвійної спіралі ДНК. Розраховані спектри, показані напівпрозора, згладжені за допомогою конволюції з вікном Гауса. Значення стандартного відхилення ( $\sigma$ ) для іонів поблизу поверхні ДНК показані в Таблиці Г2. Значення стандартного відхилення для випадку спектрів іонів, що розташовані на відстані більше 10 Å від ДНК покладено рівним 0,4  $\text{cm}^{-1}$ . Спектри, розраховані для іонів локалізовані більше 10 Å від поверхні ДНК, фосфатні групи, головний та міnorний жолоби позначені синім, зеленим, жовтим та оранжевим кольорами, відповідно. Спектри VDOS атомів кисню води в об'ємі представлені чорною пунктирною лінією.

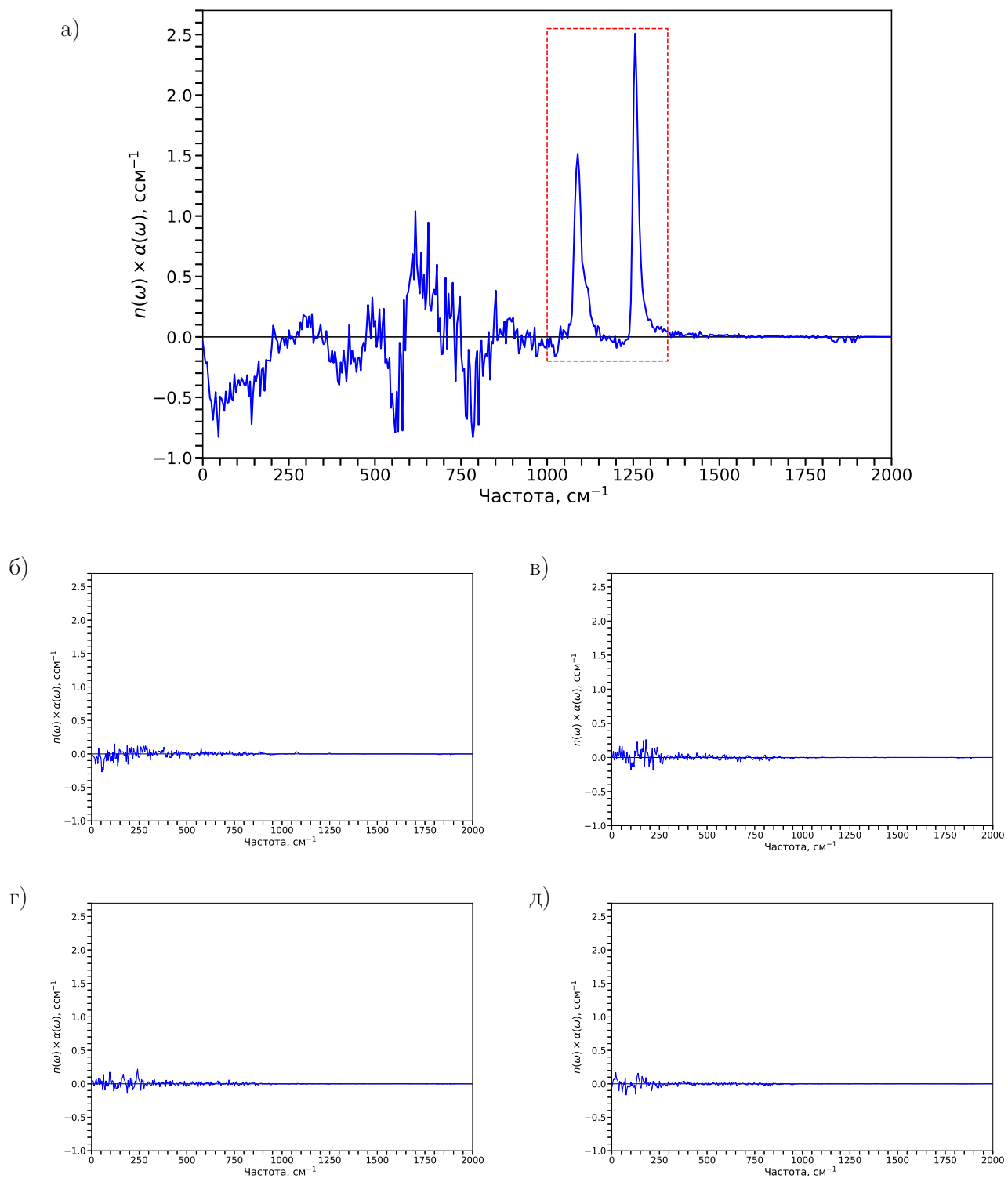


Рис. Г10: Спектр крос-кореляцій іонів а)  $\text{Li}^+$ , б)  $\text{Na}^+$ , в)  $\text{K}^+$ , г)  $\text{Rb}^+$ , д)  $\text{Cs}^+$  та атомів ДНК.

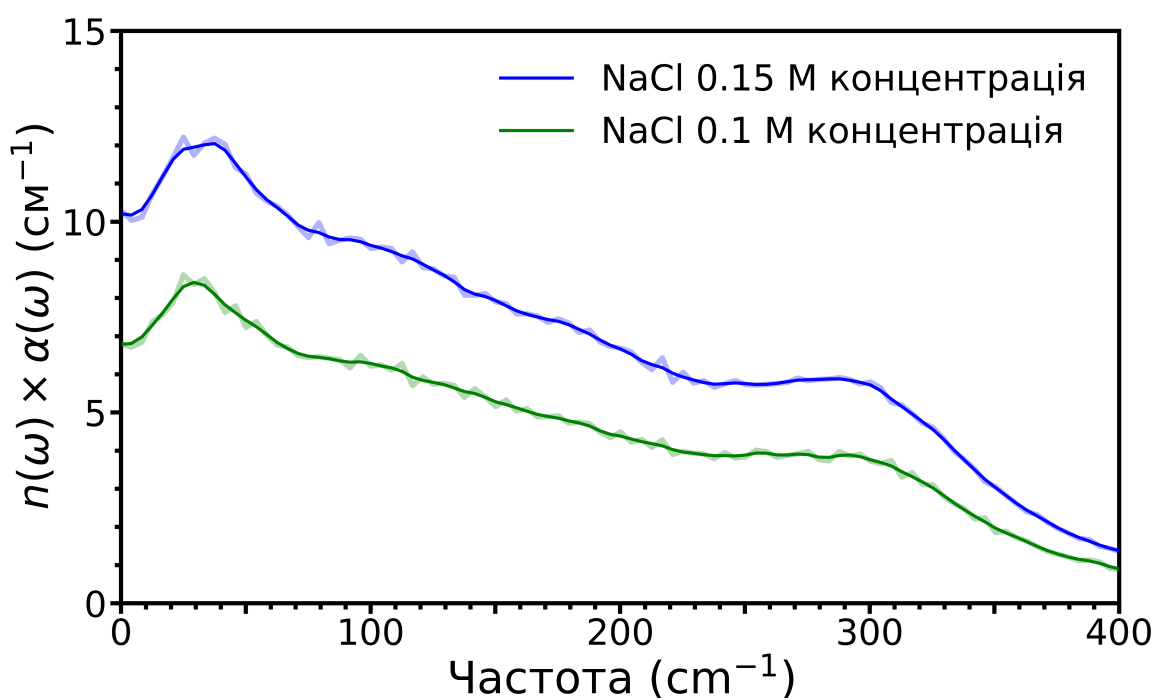


Рис. Г11: Порівняння розрахованих інфрачервоних спектрів поглинання сольових розчинів NaCl з різною концентрацією.

Табл. Г1: Числові значення параметрів апроксимації (Рис. 4.3).  $A$  – амплітуда,  $\sigma$  – ширина піка, а  $\tilde{\nu}_c$  в  $\text{см}^{-1}$ . Моді 1, 2, 3 та 4 показані на Рис. 4.3 відповідно синім, зеленим, помаранчевим і рожевим кольорами.

Мода	$\tilde{\nu}_c$	$A$	$\sigma$	FWHM
<b>LiDNA</b>				
Мода 1	1044.5	528.8	28.6	67.3
Мода 2	1080.1	193.6	9.5	67.3
Мода 3	1102.9	297.3	13.3	31.3
Мода 4	1138.1	362.8	26.1	61.5
<b>NaDNA</b>				
Мода 1	1046.6	565.4	28.6	67.3
Мода 2	1077.8	272.5	9.5	22.3
Мода 3	1104.7	215.2	13.3	31.3
Мода 4	1140.5	344.5	26.1	61.5
<b>KDNA</b>				
Мода 1	1047.1	571.3	28.6	67.3
Мода 2	1077.9	281.0	9.5	22.3
Мода 3	1105.9	224.3	13.3	31.3
Мода 4	1142.4	324.8	26.1	61.5
<b>RbDNA</b>				
Мода 1	1047.1	568.5	28.6	67.3
Мода 2	1077.5	272.1	9.5	22.3
Мода 3	1105.7	222.4	13.3	31.3
Мода 4	1141.7	319.6	26.1	61.5
<b>CsDNA</b>				
Мода 1	1046.3	563.3	28.6	67.3
Мода 2	1077.5	279.6	9.5	22.3
Мода 3	1105.4	224.9	13.3	31.3
Мода 4	1142.2	315.4	26.1	61.5

Табл. Г2: Значення стандартного відхилення ( $\sigma$ ) у  $\text{см}^{-1}$ , що використовується в процедурі згладжування. Результати наведені на Рис. Г7 та Г9.

Іони	Іони навколо ДНК			Вода першої гідратної оболонки		
	PO <sub>4</sub>	Головний жолоб	Мінорний жолоб	PO <sub>4</sub>	Головний жолоб	Мінорний жолоб
Li <sup>+</sup>	1	1	1	3	4	4
Na <sup>+</sup>	0.7	0.7	0.8	0.4	0.4	0.5
K <sup>+</sup>	0.7	1	1	0.4	0.4	0.4
Rb <sup>+</sup>	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
Cs <sup>+</sup>	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.5