



ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор Інституту теоретичної фізики
ім. М. М. Боголюбова НАН України
доктор фізико-математичних наук

Сергій ПЕРЕПЕЛИЦЯ

“10” “02” 2024 р.

ВИСНОВОК

Відділу теорії нелінійних процесів в конденсованих середовищах
Інституту теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України
про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації
Бубон Тетяни Леонідівни на тему:
«Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК»,
поданої на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за
спеціальністю 104 – Фізика та астрономія.

ВИТЯГ

з протоколу № 1 від 6 лютого 2025 р. засідання
відділу теорії нелінійних процесів в конденсованих середовищах
Інституту теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України

СЛУХАЛИ: здобувача наукового ступеня відділу теорії нелінійних процесів в конденсованих середовищах, лабораторії біофізики макромолекул Інституту теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України Бубон Тетяну Леонідівну за матеріалами дисертаційної роботи “Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК”, що висувається на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 10 – Природничі науки за спеціальністю 104 – Фізика та астрономія.

ПРИСУТНІ:

керівник семінару – доктор фіз.-мат. наук, Л. С. Брижик;
академік НАН України, доктор фіз.-мат. наук, проф. В.М. Локтев;
академік НАН України, доктор фіз.-мат. наук, проф. Б.І. Лев;
член-кореспондент НАН України, доктор фіз.-мат. наук, проф. Е.Г.Петров;
доктор фіз.-мат. наук, Л. І. Малишева;
доктор фіз.-мат. наук, О. О. Вахненко;
доктор фіз.-мат. наук, С.Г. Шарапов;
доктор фіз.-мат. наук, О. О.Єременко;
доктор фіз.-мат. наук, Я. О. Золотарюк;
доктор фіз.-мат. наук, Ю.В. Скрипник;
доктор фіз.-мат. наук, С.Н. Волков;
доктор фіз.-мат. наук, Є.С. Крячко;
доктор фіз.-мат. наук, С.М. Перепелиця;
доктор фіз.-мат. наук, Л.М.Христофоров;
доктор фіз.-мат. наук, О.К. Видибіда;

доктор фіз.-мат. наук, В.І. Засенко;
доктор наук в галузі “Природничі науки” А.О. Семенов;
кандидат фіз.-мат. наук, О.О. Понежа;
кандидат фіз.-мат. наук, І.О. Стародуб;
кандидат фіз.-мат. наук, Д.В. П’ятницький;
кандидат фіз.-мат. наук, О.Л.Капітанчук;
кандидат фіз.-мат. наук, Є.В. Шевченко;
кандидат фіз.-мат. наук, О.М. Черняк.

УХВАЛИЛИ: вважати дисертаційну роботу Бубон Тетяни Леонідівни “Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК” завершеним науковим дослідженням і затвердити такий висновок.

ВИСНОВОК

Дисертаційна робота Бубон Тетяни Леонідівни “Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК” написана за матеріалами робіт, що виконані нею під час навчання в аспірантурі в Інституті теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України (2018-2022 рр.) у відділі теорії нелінійних процесів в конденсованих середовищах, лабораторії біофізики макромолекул, стажування в Міжнародному центрі ім. Абдуса Салама (2022-2023 р.р.) та роботи на посаді молодшого наукового співробітника в Інституті теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України (2024 р.) у відділі теорії нелінійних процесів в конденсованих середовищах, лабораторії біофізики макромолекул.

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради Інституту теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України від 24 жовтня 2024 р., керівником призначено доктора фіз.-мат. наук, старшого дослідника С.М. Перепелиця.

Актуальність роботи

У фізіологічних умовах ДНК перебуває у формі подвійної спіралі в оточенні молекул води та іонів металів. 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). Всередині 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.

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. За допомогою підходу молекулярної динаміки був виявлений взаємозв’язок динаміки ДНК та її іон-гідратної оболонки, що відіграє важливу роль для біологічних функцій макромолекули, як наприклад, транскрипція та білково-нуклеїнове розпізнавання ДНК біологічноактивними молекулами. 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. Наприклад, у випадку молекул води, упорядкована структура спостерігається у найбільш стерично обмеженій області – мінорному жолобі. Динаміка молекул води гідратної оболонки помітно сповільнюється біля поверхні ДНК і, особливо, у внутрішніх областях подвійної спіралі. Біля фосфатних груп іони лужних металів нейтралізують негативні заряди остова, утворюючи упорядковану послідовність, динаміка якої описана в рамках концепції іон-фосфатної ґратки. Показано, що розподіл та динаміка іонів навколо ДНК залежить від характеру їх гідратації, а також нуклеотидної послідовності та області самої ДНК. 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 іонгідратної оболонки ДНК, оскільки, наприклад, експериментальні зразки містять велику кількість об'ємної води. 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

Дисертаційна робота була виконана у відділі теорії нелінійних процесів в конденсованих середовищах Інституту 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 іонгідратного 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 (ІСТР) від Simons Foundation (№ 284558FY19, DA).

Метою досліджень, проведених у дисертації, є дослідження динамічної структури іон-гідратної оболонки в різних областях подвійної спіралі ДНК і визначення коливальних

характеристик молекул води та протийонів, що проявляються в експериментальних спектрах. Для її досягнення було поставлено такі **задачі**:

1. Побудувати фізичну модель трансляційних коливань молекул води, локалізованих в 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.

Серед **найбільш важливих наукових результатів**, отриманих у роботі, семінар відзначає такі:

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 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 см^{-1} . Показано, що поява цієї ізобестичної точки є наслідком стеричних обмежень коливань молекул води поверхнею ДНК та іонів.

Практичне значення одержаних 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 навчань 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.

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. Написаний 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.

Основні результати дисертації викладені у 3 роботах у наукових журналах:

[1] T.L. Bubon, S.M. Perepelytsya. Low-frequency vibrations of water molecules in DNA minor groove. *European Physical Journal E*. 44, 84 (2021).

DOI: 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 Biophysical Journal*. 52(1-2), 69-79 (2023). DOI: 10.1007/s00249-023-01638z (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 (Q1)

Апробація результатів дисертації.

Результати дисертаційної роботи доповідались на наступних семінарах та 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.

Характеристика особистості здобувача.

Бубон Тетяна Леонідівна у 2018 р. закінчила кафедру теоретичної фізики Національного університету “Києво-Могилянська академія” та отримала ступінь магістра за спеціальністю “Фізика та астрономія”. З 2018 по 2022 рік – навчалася в аспірантурі Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України з відривом від виробництва за спеціальністю 01.04.02 – теоретична фізика. З 2022 по 2023 рр. Бубон Т. Л. перебувала на стажуванні в Міжнародному центрі теоретичної фізики ім. Абдуса Салама (Трієст, Італія). З 2024 р. та по теперішній час працює на посаді молодшого наукового співробітника відділу теорії нелінійних процесів в конденсованих середовищах, лабораторії біофізики макромолекул Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України. Основним науковим напрямком діяльності є дослідження коливальної динаміки молекул води та протийонів

лужних металів іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК.

УХВАЛЕНО:

1. Затвердити висновок про наукову новизну, теоретичне та практичне значення результатів дисертації Бубон Тетяни Леонідівни “Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК”.
2. Визнати, що за актуальністю, ступенем наукової новизни, обґрунтованістю, науковою та практичною цінністю здобутих результатів дисертація Бубон Т.Л. відповідає спеціальності 104 Фізика та астрономія та вимогам **Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у закладах вищої освіти (наукових установах)**, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 р. № 261, пп. 6, 7, 8 **Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії**, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 та Постановою Кабінету Міністрів України «Про внесення змін до деяких постанов Кабінету Міністрів України з питань підготовки та атестації здобувачів наукових ступенів від 19 травня 2023 року № 502.
3. Рекомендувати дисертацію Бубон Т.Л. “Моделювання коливальної динаміки іон-гідратної оболонки подвійної спіралі ДНК” до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у разовій спеціалізованій вченій раді за спеціальністю 104 Фізика та астрономія
4. Рекомендувати вченій раді Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України затвердити склад разової спеціалізованої вченої ради:

Голова ради:

Лев Богдан Іванович, доктор фіз.-мат. наук, професор, академік НАН України, завідувач відділу синергетики Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України.

Рецензенти:

Брижик Лариса Свиридівна, доктор фіз.-мат. наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу теорії нелінійних процесів в конденсованих середовищах Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України.

Капітанчук Олексій Леонідович, кандидат фіз.-мат. наук, старший науковий співробітник відділу теорії квантових процесів у наносистемах Інституту теоретичної фізики ім. М.М. Боголюбова НАН України.

Офіційні опоненти:

Шестопалова Ганна Вікторівна, доктор фіз.-мат. наук, професорка кафедри біологічної фізики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, завідувач відділу біологічної фізики Інституту радіофізики та електроніки ім. О.Я. Усикова НАН України.

Ніколаєнко Тимофій Юрійович, доктор фіз.-мат. наук, асистент кафедри молекулярної фізики Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

Головуючий на засіданні –
доктор фіз.-мат. наук,
старший науковий співробітник
Інститут теоретичної фізики
ім. М. М. Боголюбова НАН України,
відділ теорії нелінійних процесів
в конденсованих середовищах



Лариса БРИЖИК