

## ОТЗЫВ

официального оппонента  
о диссертации Лясота Оксаны Михайловны  
«Исследование водородных связей в двухцепочечных макромолекулах при  
воздействии внешнего крутящего момента и модификации изотопного  
состава среды», представленной на соискание ученой степени кандидата  
физико-математических наук по специальности 1.3.8 – физика  
конденсированного состояния

Исследование свойств органических полимеров в зависимости от характера и параметров внешнего воздействия является актуальным направлением. Ярким представителем органических полимеров является двухцепочечная макромолекула дезоксирибонуклеиновой кислоты, которая в процессе своего функционирования непрерывно подвергается механическим нагрузкам. Подобные воздействия напрямую влияют на пространственную организацию, термодинамическую стабильность и биологическую активность нуклеиновой кислоты. Возникающие при внешних воздействиях избыточные механические напряжения инициируют образование в ней локальных зон с разорванными водородными связями между комплементарными азотистыми основаниями. Ожидаемые проявления подобных воздействий не очевидны и требуют внимательного анализа результатов моделирования для выбора оптимального экспериментального изучения данных процессов. Наиболее полную информацию о возможных отклонениях движений в заданных допусках органических макромолекулах позволяет получить математическое моделирование.

Таким образом, актуальность настоящего диссертационного исследования определяется острой необходимостью моделирования физических механизмов, посредством которых внешние факторы — крутящий момент и изотопный обмен (протий/дейтерий) — влияют на возникновение разрывов водородных связей в молекулах ДНК.

Диссертационная работа состоит из введения, четырех разделов и заключения. Текст исследования изложен на 148 страницах, включающих 238 наименований библиографии.

Во введении дана общая характеристика работы. Обоснована актуальность темы, сформулированы основные цели, задачи и положения, выносимые на защиту.

Описан личный вклад автора в диссертационное исследование, даны сведения об апробации полученных результатов и публикациях в изданиях перечня ВАК и индексируемых в базах *Scopus* и *Web of Science*.

Первая глава диссертационной работы является обзором физико-математических моделей, которые позволяют изучать свойства органических макромолекул. Описан частный случай мутаций, состоящих в расширении повторяющихся тринуклеотидных последовательностей. Указано, что они служат структурными элементами, но из-за формирования неканонических структур могут блокировать копирование и восстановление генетической информации, вызывая токсичность, схожую с нейродегенеративными заболеваниями. Описано современное состояние исследований в области изотопного D/H обмена, влияющего на динамику макромолекул при нейродегенерациях. Сделан вывод о том, что моделирование позволяет прогнозировать комплексные эффекты от сочетания тринуклеотидных повторов, изотопного состава и вязкости среды, оценивая риски ошибок репликации и роль нестандартных конформаций.

Во второй главе подробно представлена модифицированная автором физико-математическая модель дезоксирибонуклеиновой кислоты. Подтверждено, что механические свойства дезоксирибонуклеиновой кислоты зависят от последовательности нуклеотидов. Установлено, что потенциальная энергия водородных связей не постоянна: воздействие крутящего момента вызывает её перераспределение и локализацию, а разрывы связей эффективно рассеивают энергию. Это объясняет немонотонную зависимость вероятности формирования разрывов от величины и локализации крутящего момента, а также вязкости среды. При изучении гена ATXN2 выявлено, что в CAG-тракте возникают дополнительные области разрывов. Анализ перераспределения энергии колебаний азотистых оснований позволил объяснить, как длина CAG-тракта влияет на его стабильность.

В третьей главе на основе разработанной физико-математической модели дезоксирибонуклеиновой кислоты подтверждена возможность образования вторичных структур в области CAG-повторов гена ATXN2. Выявлено, что причиной данного явления служит появление дополнительных крупных областей разрывов водородных связей, частота которых растёт с увеличением числа CAG-повторов, что повышает вероятность формирования таких структур. Обнаружено, что

дополнительные области разрывов способствуют реализации иных механизмов, вызывающих сбой при считывании генетической информации. Корреляция этих данных со статистикой по возрасту начала спинocerebellарной атаксии указывает на связь разрывов водородных связей с механизмами возникновения заболевания. Установлено, что рост числа повторов сверх порогового значения коррелирует с вероятностью дальнейшего расширения и утяжеления патологии, причём эта тенденция устойчива.

В четвертой главе описаны результаты влияния изотопного D/H обмена в водородных связях между парами азотистых оснований на динамику возникновения разрывов между ними. Установлено, что даже единичные D/H замены в водородных связях азотистых оснований оказывают выраженный стабилизирующий эффект на участок CAG-повторов при действии внешнего крутящего момента. Усиление одной связи на 5% достоверно снижает вероятность крупных разрывов, повышая устойчивость патогенно значимого участка. Выявлено, что стабилизация сильнее проявляется при замене в парах G-C (благодаря тройной водородной связи), чем в A-T. При этом эффект не зависит от позиции замены внутри повтора и от длины повтора — определяющим является сам факт наличия дейтериевой связи в участке.

Разработанный подход на основе модели дезоксирибонуклеиновой кислоты с учётом внешнего крутящего момента позволяет прогнозировать стабильность геномных повторов и нарушения клеточных процессов при формировании патологических структур в гене ATXN2.

В заключении приведены основные результаты и выводы по диссертационной работе.

Полученные автором результаты безусловно являются новыми и оригинальными. Диссертационная работа Лясота О.М. имеет высокое теоретическое и практическое значение. Модифицирована физико-математическая модель, позволяющая производить расчеты влияния внешних факторов на разрывы водородных связей в области тринуклеотидных повторов. Исследовано распределение энергии между водородными связями в последовательности нуклеотидов при воздействии внешнего крутящего момента. Установлено, что попадание атома дейтерия в водородные связи между нуклеотидами позволяет стабилизировать данную область. Несомненно, что полученные результаты будут

востребованы при планировании экспериментального исследования и сравнения с результатами моделирования.

Приведенные результаты являются достоверными, а сделанные выводы обоснованными, что выражено в применении современных теоретических методов исследования, согласованностью полученных данных с известными представлениями в области физики конденсированного состояния.

Однако, стоит отметить несколько замечаний к работе редакционного характера и по существу:

1. В названии диссертации: «Исследование водородных связей в двухцепочечных макромолекулах при воздействии внешнего крутящего момента и модификации изотопного состава среды» было бы уместным вставить слово «.....при моделировании воздействия .....»
2. В параграфе 2.3 произведен расчет энергии водородных связей в парах А-Т и G-C, в параграфе 2.1 для расчетов использованы другие значения энергии. Автор оставляет этот факт без комментариев в тексте диссертации.
3. Оформление рисунков в тексте диссертации выполнено не единообразно. Наиболее ярко это видно при сравнении рисунков 5 и 6 – размер шрифта в подписях осей значительно различается и в рисунке 6 его крайне трудно прочесть.

Вышеперечисленные замечания носят сугубо рекомендательный характер и не снижают общей положительной оценки работы.

Основные результаты диссертационной работы доложены на международных и всероссийских конференциях и опубликованы в 15 научных работах, включая 9 статей в российских и международных изданиях из списка ВАК и библиографических баз Scopus, Web of Science и 1 свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ.

Тема и содержание диссертационной работы соответствуют специальности 1.3.8 физика конденсированного состояния.

Диссертационная работа соответствует критериям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., отвечает необходимым высоким требованиям, предъявляемым к диссертационным работам на соискание степени кандидата наук, а

ее автор – Лясота Оксана Михайловна несомненно заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.3.8 Физика конденсированного состояния.

*Даю согласие на обработку персональных данных.*

Официальный оппонент  
доктор физико-математических наук,  
главный научный сотрудник  
лаборатории лазерной спектроскопии  
Научного центра волновых исследований  
Института общей физики  
им. А.М. Прохорова РАН

Першин Сергей Михайлович



«05» июня 2026 г.

Подпись Першина С.М. заверяю:



Першина С.М.

**ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ**

**ВРИО**

**УЧЕНОГО**

**СЕКРЕТАРЯ**

**ИОФ РАН**

**Глушков В.В.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт общей физики имени А.М. Прохорова Российской академии наук, 119991, Москва, ул. Вавилова, 38

тел.: +7 (499) 503-8734, факс: +7 (499) 503-8723, e-mail: office@gpi.ru