КОМПЬЮТЕРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
И МОДЕЛИРОВАНИЕ 2026 Т. 18 № 5 С. 1347–1364
DOI: 10.20537/2076-7633-2026-18-5-1347-1364

Ки&М

АНАЛИЗ И МОДЕЛИРОВАНИЕ СЛОЖНЫХ ЖИВЫХ СИСТЕМ

УДК: 577.323

Об иерархии неоднородных моделей нелинейной динамики плазмиды pTTQ18

Л. В. Якушевич[1,a], Л. А. Краснобаева[2,b]

[1]Институт биофизики клетки Российской академии наук — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пущинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»,
Россия, 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
[2]Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ),
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2

E-mail: [a] kind-@mail.ru, [b] kla1983@mail.ru

Получено 08.04.2026, после доработки — 30.09.2026.
Принято к публикации 01.10.2026.

Широко используемая в генной инженерии плазмида pTTQ18 рассматривается в данной работе как неоднородная нелинейная динамическая система, в которой могут возникать и распространяться локальные конформационные возмущения, называемые также открытыми состояниями или кинками. Последовательность плазмиды pTTQ18 характеризуется наличием множества функционально значимых участков. В одних работах для математического описания нелинейной динамики плазмиды используется достаточно простые модели, включающие, например, только четыре функционально значимых участка: промотор (Pr), терминатор (Term), ген AmpR, ген lacI. В других работах рассматривают гораздо более сложные модели, включающие, например, одиннадцать функционально значимых участков: три промотора (tac promoter, lacIq promoter и AmpR promoter), два терминатора (T1 и T2), два гена (lacI и AmpR), участки lac operator, MCS, M13 fwd и ori. Очевидно, что математическое моделирование динамических свойств плазмиды в этом случае представляет собой гораздо более сложную задачу. В целом вопрос о том, сколько и какие участки необходимо включать при конструировании приближенных неоднородных моделей нелинейной динамики плазмиды, до сих пор остается открытым. И перед каждым исследователем при математическом моделировании внутренней динамики плазмиды pTTQ18 возникает вопрос о выборе той или иной приближенной схемы плазмиды. Цель данного исследования — построить иерархию моделей, которая могла бы помочь в решении этого вопроса. Для этого мы собрали несколько приближенных схем плазмиды pTTQ18 и моделей, основанных на этих схемах. Затем мы расположили их в порядке возрастающей сложности, создав своеобразную иерархию схем. Для каждой модели мы рассчитали энергетический профиль потенциального поля плазмиды, учитывая, что этот энергетический профиль является одной из наиболее важных характеристик, отражающих внутреннюю динамику плазмиды и ее связь с функциональными свойствами плазмиды. Построенная таким образом иерархия является основным результатом работы. Предложенный в работе подход позволит исследователям лучше ориентироваться в потоке схем и моделей плазмиды pTTQ18, а также облегчит выбор подходящей модели как для плазмиды pTTQ18, так и для других плазмид.

Ключевые слова: плазмида pTTQ18, открытые состояния, нелинейная динамика, кинки, иерархия

© 2026 Людмила Владимировна Якушевич, Лариса Александровна Краснобаева
Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/
или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

COMPUTER RESEARCH AND MODELING
2026 VOL. 18 NO. 5 P. 1347–1364
DOI: 10.20537/2076-7633-2026-18-5-1347-1364

Ки&М

ANALYSIS AND MODELING OF COMPLEX LIVING SYSTEMS

UDC: 577.323

On the hierarchy of inhomogeneous models of nonlinear dynamics of the pTTQ18 plasmid

L. V. Yakushevich[1,a], L. A. Krasnobaeva[2,b]

[1]Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences,
3 Institutskaya st., Pushchino, Moscow region, 142290, Russia
[2]Siberian State Medical University,
2 Moscow tract, Tomsk, 634050, Russia

E-mail: [a] kind-@mail.ru, [b] kla1983@mail.ru

Received 08.04.2026, after completion — 30.09.2026.
Accepted for publication 01.10.2026.

The pTTQ18 plasmid, widely used in genetic engineering, is considered in this work as an inhomogeneous nonlinear dynamic system in which local conformation perturbations, also called open states or kinks, can arise and propagate. The pTTQ18 plasmid sequence is characterized by the presence of many functionally significant regions. Some studies use rather simple models to describe mathematically the nonlinear dynamics of plasmids, such as models containing only four functionally significant regions: promoter (Pr), terminator (Term), AmpR gene, and lacI gene. Other studies consider much more complex models, including, for example, eleven functionally significant regions: three promoters (tac promoter, lacIq promoter and AmpR promoter), two terminators (T1 and T2), two genes (lacI and AmpR), tac operator, MCS, M13 fwd and ori. Clearly, mathematical modeling the plasmid dynamic properties in this case is a much more complex task. Overall, the questions of how many and which regions should be included when constructing approximate inhomogeneous models of nonlinear plasmid dynamics remain open. When mathematically modeling the internal dynamics of the pTTQ18 plasmid, every researcher faces the question of choosing this or that approximate plasmid model. The goal of this study is to construct a hierarchy of models that could help resolve this issue. To do this, we gathered several approximate schemes of the pTTQ18 plasmid as well as models based on these schemes. Then we arranged them in order of increasing complexity, creating something like a hierarchy. For each model, we calculated the energy profile of the plasmid potential field, given that this energy profile is one of the most important characteristics reflecting the internal dynamics of the plasmid and its relationship with functional properties of the plasmid. The hierarchy constructed in this way allows researchers to navigate the flow of schemes and facilitates finding a suitable model not only for the pTTQ18 plasmid, but also for other plasmids. The hierarchy constructed in this way is the main result of the work. The proposed approach will allow researchers to better navigate the flow of pTTQ18 plasmid schemes and models, and will also facilitate the selection of an appropriate model for both pTTQ18 and other plasmids.

Keywords: plasmid pTTQ18, open states, nonlinear dynamics, kinks, hierarchy

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2026, vol. 18, no. 5, pp. 1347–1364 (Russian).

© 2026 Lyudmila V. Yakushevich, Larisa A. Krasnobaeva
This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
To view a copy of this license, visit http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/
or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

1. Введение

Плазмида pTTQ18 — синтетическая кольцевая ДНК длиной 4563 пары оснований (по), была создана Старком и его группой [Stark, 1987] для обеспечения контролируемой экспрессии генов в *Escherichia coli*. С тех пор она широко применяется в генной инженерии для клонирования и для генетических манипуляций, а также для изучения функций генов и белков в различных биологических системах [Sambrook, Russell, 2001; Billi, 2012; Rani et al., 2013; Ciocan, 2018].

В настоящей работе плазмида pTTQ18 рассматривается как неоднородная нелинейная динамическая система, в которой могут возникать и распространяться локальные конформационные возмущения, называемые также открытыми состояниями ДНК. Последние представляют собой небольшие расплетенные участки двойной спирали ДНК, в которых водородные связи между комплементарными азотистыми основаниями разорваны. Впервые открытые состояния ДНК были обнаружены экспериментально и промоделированы математически в работе Инглэндера и соавторов [Englander et al., 1980]. Предположив, что основной вклад в образование открытых состояний вносят угловые колебания оснований, Инглэндер и соавторы предложили описать динамику открытых состояний с помощью нелинейного уравнения синус-Гордона [Scott, 1969; Caudrey et al., 1975], а кинкообразное решение этого уравнения, называемое в математике просто кинком, — интерпретировать как математический образ открытого состояния. Особенность кинкообразного решения уравнения синус-Гордона состоит в том, что оно одновременно представляет собой нелинейную волну и в то же время обладает свойствами квазичастицы, имеющей определенную массу, энергию и скорость.

Этот подход к изучению динамики ДНК нашел развитие в работах Закирьянова [Закирьянов и др., 2009], Шиховцевой [Shikhovtseva, Nazarov, 2016], Джимака [Джимак и др., 2019], Беженар [Беженар и др., 2022], Дороховой [Дорохова и др., 2025], модифицировавших исходное уравнение синус-Гордона таким образом, чтобы учесть угловые отклонения оснований как в основной, так и комплементарной цепочке, а также учесть эффекты диссипации и действие постоянного торсионного момента ДНК.

В работах Гриневича и соавторов [Grinevich et al., 2015; Grinevich, Yakushevich, 2018] такой подход был применен к изучению динамики плазмиды pTTQ18. Особенность работ Гриневича и соавторов — в том, что в них учитывается неоднородность структуры плазмиды, которая характеризуется наличием множества функционально значимых участков. Однако при конструировании математической модели Гриневич и соавторы использовали упрощенную схему плазмиды pTTQ18, представленную на рис. 1, *а*. Она включает только четыре функционально значимых участка: промотор (Pr), терминатор (Term), ген AmpR и ген lacI. Между этими участками расположены области, которые далее будем называть промежуточными участками. Всего в модели Гриневича и соавторов восемь участков.

Известно, однако, что существуют гораздо более сложные схемы плазмиды pTTQ18. На рис. 1, *б* показан пример более сложной схемы. Она основана на данных, полученных Старком и его группой [Stark, 1987], и опубликована в более простой и удобной форме на сайте компании NovoPro Bioscience Inc. [pttq18 vector (Cat. No.: V013191), 2025]. Эта схема содержит одиннадцать функционально значимых участка: три промотора (tac promoter, lacIq promoter и AmpR promoter), два терминатора (T1 и T2), два гена (lacI и AmpR), участки lac operator, MCS, M13 fwd и ori. Схема содержит также 7 промежуточных участков. Всего 18 участков. Очевидно, что математическое моделирование динамических свойств плазмиды на основе такой схемы представляет собой гораздо более сложную задачу. В то же время можно ожидать, что результаты такого моделирования будут намного интересней.

В целом вопрос о том, какие участки необходимо включить в рассмотрение при построении математических моделей, а какими можно пренебречь, объединив их с другими, или, другими словами, какую из приближенных схем плазмиды pTTQ18 выбрать, до сих пор остается

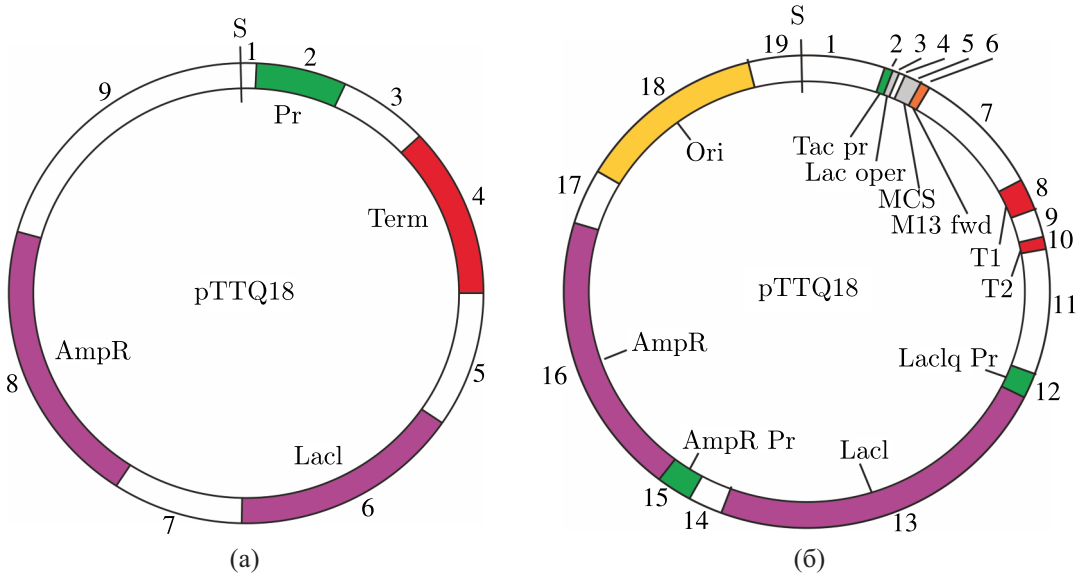


Рис. 1. Две схемы плазмиды pTTQ18: а) простая схема, использованная в работах Гриневича и соавторов [Grinevich et al., 2015; Grinevich, Yakushevich, 2018]; б) более сложная схема, построенная нами на основе данных, опубликованных на сайте компании NovoPro Bioscience Inc. [pttq18 vector (Cat. No.: V013191), 2025]. Точка S указывает начало нумерации нуклеотидной последовательности. Цифры обозначают номера участков

открытым. Цель данного исследования — построить иерархию моделей, которая могла бы помочь в решении этого вопроса. В данной работе мы построили иерархию приближенных схем и, таким образом, предложили подход, облегчающий этот выбор. Для этой цели мы собрали несколько приближенных схем плазмиды pTTQ18 и расположили их в порядке возрастающей сложности, создав своего рода иерархию схем. Затем мы рассчитали энергетический профиль потенциального поля плазмиды для каждой приближенной динамической модели, учитывая при этом, что этот энергетический профиль является одной из наиболее важных характеристик, отражающих внутреннюю динамику плазмиды и ее связь с функциональными свойствами. Построенная таким образом иерархия позволяет ориентироваться в потоке схем и облегчает выбор подходящей модели не только для плазмиды pTTQ18, но и для других плазмид.

В § 2 дано описание математической модели, построенной для произвольной схемы. В § 3 приводятся результаты расчета энергетического профиля потенциального поля для каждой из рассматриваемых моделей. В § 4 представлена и обсуждается построенная нами иерархия.

2. Математическая модель нелинейной динамики плазмиды pTTQ18

Предположим, что мы уже определились, какую из схем плазмиды pTTQ18 взять в качестве базовой. Для математического описания нелинейной динамики того или иного участка этой схемы воспользуемся модельными уравнениями Гриневича и соавторов [Grinevich et al., 2015]:

$$I_{n,1}\frac{d^2\varphi_{n,1}(t)}{dt^2} - K'_{n,1}[\varphi_{n+1,1}(t) - 2\varphi_{n,1}(t) + \varphi_{n-1,1}(t)] + k_{n,1-2}R_{n,1}(R_{n,1} + R_{n,2})\sin\varphi_{n,1} - k_{n,1-2}R_{n,1}R_{n,2}\sin(\varphi_{n,1} - \varphi_{n,2}) = -\beta_{n,1}\frac{d\varphi_{n,1}(t)}{dt} + M_0, \quad (1)$$

$$I_{n,2}\frac{d^2\varphi_{n,2}(t)}{dt^2} - K^{/}_{n,2}[\varphi_{n+1,2}(t) - 2\varphi_{n,2}(t) + \varphi_{n-1,2}(t)] + k_{n,1-2}R_{n,2}(R_{n,1} + R_{n,2})\sin\varphi_{n,2} - \\ - k_{n,1-2}R_{n,1}R_{n,2}\sin(\varphi_{n,2} - \varphi_{n,1}) = -\beta_{n,2}\frac{d\varphi_{n,2}(t)}{dt} + M_0. \quad (2)$$

Здесь $\varphi_{n,i}(t)$ — угловое отклонение n-го азотистого основания i-й цепи; $I_{n,i}$ — момент инерции n-го азотистого основания i-й цепи; $R_{n,i}$ — расстояние от центра масс n-го азотистого основания i-й цепи до сахаро-фосфатного остова; $K^{/}_{n,i} = KR^2_{n,i}$; K — жесткость сахаро-фосфатного остова; $\beta_{n,i} = \alpha R^2_{n,i}$; α — коэффициент диссипации; $k_{n,1-2}$ — константа, характеризующая взаимодействие между основания внутри пар; $i = 1, 2$; $n = 1, 2, \ldots, N$; N — общее число оснований в рассматриваемом участке; M_0 — постоянный торсионный момент ДНК. Значения коэффициентов уравнений (1)–(2) представлены в табл. 1.

Таблица 1. Значения вводимых в уравнениях (1)–(2) констант [Якушевич, Краснобаева, 2016]

Вид основания	$I_{n,i}\cdot 10^{-44}$ (кг · м^2)	$R_{n,i}\cdot 10^{-10}$ (м)	$K_{n,i}\cdot 10^{-18}$ (Дж)	$k_{n,1-2}\cdot 10^{-20}$ (Н/м)	$\beta_{n,i}\cdot 10^{-20}$ (Дж · с)
A	7,61	5,80	2,35	6,20	4,25
T	4,86	4,80	1,61	6,20	2,91
G	8,22	5,70	2,27	9,60	4,10
C	4,11	4,70	1,54	9,60	2,79

Чтобы упростить решение уравнений (1), (2), усредним коэффициенты этих уравнений по рассматриваемому участку согласно формулам

$$I_{n,i} \to \overline{I}_i = I_A C_{A,i} + I_T C_{T,i} + I_G C_{G,i} + I_C C_{C,i},$$
$$R_{n,i} \to \overline{R}_i = R_A C_{A,i} + R_T C_{T,i} + R_G C_{G,i} + R_C C_{C,i},$$
$$K^{/}_{n,i} \to \overline{K}^{/}_i = K^{/}_A C_{A,i} + K^{/}_T C_{T,i} + K^{/}_G C_{G,i} + K^{/}_C C_{C,i}, \quad (3)$$
$$\beta_{n,i} \to \overline{\beta}_i = \beta_A C_{A,i} + \beta_T C_{T,i} + \beta_G C_{G,i} + \beta_C C_{C,i}.$$

Здесь $C_{j,i} = \frac{N_{j,i}}{N}$ — концентрация оснований j-го типа в i-й цепочке; $N_{j,i}$ — число оснований j-го типа в i-й цепочке; N — общее число оснований; $j = A, T, G, C$; $i = 1, 2$.

После процедуры усреднения уравнения (1), (2) приобретут следующий вид

$$\overline{I}_1\frac{d^2\varphi_{n,1}(t)}{dt^2} - \overline{K}^{/}_1[\varphi_{n+1,1}(t) - 2\varphi_{n,1}(t) + \varphi_{n-1,1}(t)] + \overline{k}_{1-2}\overline{R}_1(\overline{R}_1 + \overline{R}_2)\sin\varphi_{n,1} - \\ - \overline{k}_{1-2}\overline{R}_1\overline{R}_2\sin(\varphi_{n,1} - \varphi_{n,2}) = -\overline{\beta}_1\frac{d\varphi_{n,1}(t)}{dt} + M_0, \quad (4)$$

$$\overline{I}_2\frac{d^2\varphi_{n,2}(t)}{dt^2} - \overline{K}^{/}_2[\varphi_{n+1,2}(t) - 2\varphi_{n,2}(t) + \varphi_{n-1,2}(t)] + \overline{k}_{1-2}\overline{R}_2(\overline{R}_1 + \overline{R}_2)\sin\varphi_{n,2} - \\ - \overline{k}_{1-2}\overline{R}_1\overline{R}_2\sin(\varphi_{n,2} - \varphi_{n,1}) = -\overline{\beta}_2\frac{d\varphi_{n,2}(t)}{dt} + M_0. \quad (5)$$

Предположив, что решения уравнений (4), (5) являются достаточно гладкими функциями, воспользуемся континуальным приближением ($a \to 0$, $z_n = na \to z$) и перепишем уравнения (4), (5) в следующем виде:

$$\overline{I}_1\varphi_{1,tt} - \overline{K}^{/}_1 a^2\varphi_{1,zz} + \overline{k}_{1-2}\overline{R}_1(\overline{R}_1 + \overline{R}_2)\sin\varphi_1 - \overline{k}_{1-2}\overline{R}_1\overline{R}_2\sin(\varphi_1 - \varphi_2) = -\overline{\beta}_1\varphi_{1,t} + M_0, \quad (6)$$

$$\overline{I}_2\varphi_{2,tt} - \overline{K}^{/}_2 a^2\varphi_{2,zz} + \overline{k}_{1-2}\overline{R}_1(\overline{R}_1 + \overline{R}_2)\sin\varphi_2 - \overline{k}_{1-2}\overline{R}_1\overline{R}_2\sin(\varphi_2 - \varphi_1) = -\overline{\beta}_2\varphi_{2,t} + M_0, \quad (7)$$

где a — расстояние между ближайшими парами оснований.

Наконец, учтем особенности распределения взаимодействий внутри молекулы ДНК: наличие слабых водородных связей между азотистыми основаниями внутри комплементарных пар и сильных валентных взаимодействий вдоль сахаро-фосфатных цепочек. Это позволяет воспользоваться приближением среднего поля, справедливость применения которого для ДНК была продемонстрирована численно в работе [Yakushevich et al., 2002]. В результате два связанных уравнения (6) и (7) преобразуются в два независимых уравнения:

$$\overline{I}_1\varphi_{1,tt} - \overline{K}_1^{/}a^2\varphi_{1,zz} + \overline{k}_{1-2}\overline{R}_1^2\sin\varphi_1 = -\overline{\beta}_1\varphi_{1,t} + M_0, \tag{8}$$

$$\overline{I}_2\varphi_{2,tt} - \overline{K}_2^{/}a^2\varphi_{2,zz} + \overline{k}_{1-2}\overline{R}_2^2\sin\varphi_2 = -\overline{\beta}_2\varphi_{2,t} + M_0. \tag{9}$$

Таким образом, первоначальная задача о нахождении решений уравнений (1), (2) распалась на две независимые задачи. Первая связана с решением уравнения (8), описывающим угловые отклонения азотистых оснований в основной цепи. Вторая — с решением уравнения (9), описывающим угловые отклонения азотистых оснований в комплементарной цепи. Эти уравнения аналогичны друг другу и отличаются только значениями коэффициентов. Далее мы ограничимся рассмотрением только первой задачи. Решение второй задачи находится аналогичным образом.

В частном случае $\overline{\beta}_1 = 0$ и $M_0 = 0$ первая задача сводятся к решению простого уравнения синус-Гордона:

$$\overline{I}_1\varphi_{1,tt} - \overline{K}_1^{/}a^2\varphi_{1,zz} + \overline{V}_1\sin\varphi_1 = 0, \tag{10}$$

односолитонное решение которого — кинк — имеет вид

$$\varphi_{k,1}(z,\,t) = 4\,\mathrm{arctg}\left\{\exp\left[\frac{\overline{\gamma}_1}{\overline{d}_1}(z - \upsilon_{k,1}t - z_{0,1})\right]\right\}. \tag{11}$$

Здесь $\upsilon_{k,1}$ — скорость кинка в основной (кодирующей) цепочке; $\overline{\gamma}_1 = \left(1 - \frac{\upsilon_{k,1}^2}{\overline{C}_1^2}\right)^{-1/2}$ — фактор Лоренца; $\overline{C}_1 = \left(\frac{\overline{K}_1^{/}a^2}{\overline{I}_1}\right)^{1/2}$ — скорость звука в основной цепочке; $\overline{V}_1 = \overline{k}_{1-2}\overline{R}_1^2$; $\overline{d}_1 = \left(\frac{\overline{K}_1^{/}a^2}{\overline{V}_1}\right)^{1/2}$ — размер кинка в основной цепочке; $z_{0,1}$ — координата кинка в начальный момент времени в основной цепочке.

Полная энергия и энергия покоя кинка определяются формулами

$$\overline{E}_1 = \overline{E}_{0,1}\cdot\overline{\gamma}_1, \tag{12}$$

$$\overline{E}_{0,1} = 8\sqrt{\overline{K}_1^{/}\cdot\overline{V}_1}. \tag{13}$$

В случае малых скоростей $\left(\upsilon_{k,1}^2 \ll \overline{C}_1^2\right)$ формулы (12), (13) приобретают следующий вид:

$$\overline{E}_1 = 8\sqrt{\overline{K}_1^{/}\cdot\overline{V}_1}\cdot\overline{\gamma}_1 \cong \overline{E}_{0,1} + \frac{\overline{m}_1\upsilon_{k,1}^2}{2}, \tag{14}$$

где $\overline{m}_1 = \frac{\overline{E}_{0,1}}{2\overline{C}_1^2}$ — масса кинка в основной цепочке. Из вида уравнений (14) вытекает важнейшее свойство кинков уравнений синус-Гордона: их приближенно можно рассматривать как квазичастицы, обладающие определенной массой, скоростью и энергией.

В общем случае ($\overline{\beta}_1 \neq 0$, $M_0 \neq 0$) точных решений уравнения (8) пока не найдено, но известны приближенные решения, полученные с помощью метода МакЛафлина – Скотта [McLaughlin, Scott, 1978]. В основе этого метода лежит предположение о том, что решения

уравнения (8) также имеют форму кинков, однако скорость этих кинков зависит от времени:

$$\varphi_{k,1}(z,\, t) = 4\,\mathrm{arctg}\left\{\exp\left[\frac{\overline{\gamma}_1}{\overline{d}_1}(z - \upsilon_{k,1}(t)\cdot t - z_{0,1})\right]\right\}, \tag{15}$$

причем эта временная зависимость определяется уравнением МакЛафлина – Скотта:

$$\frac{d\upsilon_{k,1}(t)}{dt} = -\frac{\overline{\beta}_1}{\overline{I}_1}\upsilon_{k,1}(t)\left[1 - \left(\frac{\upsilon_{k,1}(t)}{\overline{C}_1}\right)^2\right] + \frac{M_0\pi}{4\sqrt{\overline{I}_1\cdot\overline{V}_1}}\left[1 - \left(\frac{\upsilon_{k,1}(t)}{\overline{C}_1}\right)^2\right]^{3/2}. \tag{16}$$

Точное аналитическое решение уравнения (16) было найдено в работе [Krasnobaeva, Yakushevich, 2015]:

$$\upsilon_{k,1}(t) = \frac{\left[\left(\upsilon_{0,1}\overline{\gamma}_{0,1} - \frac{\overline{C}_1 M_0\pi}{4\overline{\beta}_1}\sqrt{\frac{\overline{I}_1}{\overline{V}_1}}\right)\exp\left(-\frac{\overline{\beta}_1}{\overline{I}_1}(t - t_{0,1})\right) + \frac{\overline{C}_1 M_0\pi}{4\overline{\beta}_1}\sqrt{\frac{\overline{I}_1}{\overline{V}_1}}\right]}{\sqrt{1 + \left[\left(\frac{\upsilon_{0,1}}{\overline{C}_1}\overline{\gamma}_{0,1} - \frac{M_0\pi}{4\overline{\beta}_1}\sqrt{\frac{\overline{I}_1}{\overline{V}_1}}\right)\exp\left(-\frac{\overline{\beta}_1}{\overline{I}_1}(t - t_{0,1})\right) + \frac{M_0\pi}{4\overline{\beta}_1}\sqrt{\frac{\overline{I}_1}{\overline{V}_1}}\right]}}, \tag{17}$$

где $t_{0,1}$ — время начала движения кинка в рассматриваемом участке основной последовательности, $\upsilon_{0,1}$ — начальная скорость кинка в основной последовательности, $\overline{\gamma}_{0,1} = \left(1 - \frac{\upsilon_{0,1}^2}{\overline{C}_1^2}\right)^{-1/2}$.

3. Иерархия схем и моделей нелинейной динамики плазмиды pTTQ18

3.1. Самая простая неоднородная модель плазмиды pTTQ18

Построение иерархии начнем с модели, основанной на одной из самых простых схем плазмиды, состоящей всего из четырех участков (рис. 2). Она учитывает наличие только двух функционально значимых участков — генов AmpR и lacI, а также двух межгенных участков. Заметим, что эта схема не использовалась для исследования динамических свойств рассматриваемой плазмиды, однако она широко применяется при моделировании нелинейной динамики других плазмид и фрагментов ДНК [de Boer et al., 1983]. Поэтому мы включили ее в рассмотрение.

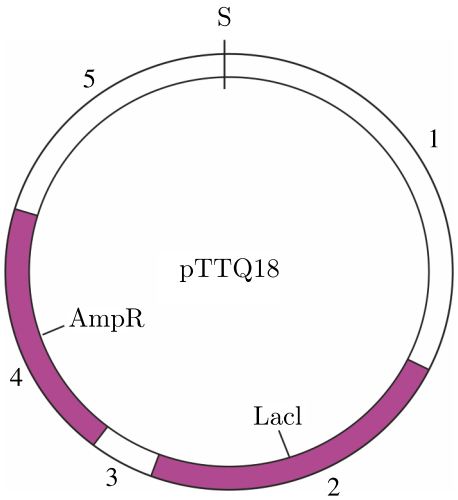


Рис. 2. Схема плазмиды pTTQ18, состоящая из четырех участков. Точка S указывает начало нумерации нуклеотидной последовательности. Цифры обозначают номера участков

Координаты и длины участков, показанных на рис. 2, представлены в табл. 2. Ген AmpR, указанный в 4-й строке табл. 2, кодирует фермент бета-лактамазу, который разрушает антибиотик ампициллин, защищая бактерии (например, *E. coli*) от его губительного действия. Ген lacI, указанный во 2-й строке табл. 2, кодирует лактозный репрессор — белок, который регулирует активность генов, отвечающих за усвоение лактозы (молочного сахара) у бактерий, и отвечает за включение и выключение метаболизма лактозы, экономя энергию клетки.

Таблица 2. Координаты и длины четырех участков в простой схеме плазмиды pTTQ18, состоящей из четырех участков

Номер участка	Название участка	Координаты участка	Длины участков (по)
1 + 5	промежуточный	(1–1461) + (3623–4563)	2402
2	ген lacI	1462–2544	1083
3	промежуточный	2545–2761	217
4	ген AmpR	2762–3622	861

Используя формулу (3), мы рассчитали значения коэффициентов уравнения (8) для каждого из четырех участков. Результаты расчетов представлены в табл. 3.

Таблица 3. Значения коэффициентов уравнения (8) математической модели

Номер участка	Название участка	$\overline{I}_1 \cdot 10^{-44}$ (кг · м^2)	$\overline{K}_1^{/} \cdot 10^{-18}$ (Н · м)	$\overline{V}_1 \cdot 10^{-20}$ (Дж)
1 + 5	промежуточный	6,19	1,94	2,20
2	ген lacI	6,23	1,95	2,25
3	промежуточный	6,15	1,94	2,10
4	ген AmpR	6,26	1,96	2,20

Воспользовавшись формулой (13), получили оценки энергий покоя кинков, активированных в каждом из четырех участков. Результаты расчетов представлены в табл. 4.

Таблица 4. Энергии активации кинков в четырех участках

Номер участка	Название участка	$\overline{E}_{0,1} \cdot 10^{-18}$ (Дж)
1 + 5	промежуточный	1,65
2	ген lacI	1,67
3	промежуточный	1,61
4	ген AmpR	1,66

Применив данные табл. 4, построили энергетический профиль плазмиды pTTQ18. Результат построения представлен на рис. 3.

Из рис. 3 видно, что самый низкий уровень энергии ($1{,}61 \cdot 10^{-18}$ Дж) приходится на третий участок. Это позволяет предположить, что нелинейные конформационные возмущения — кинки — с наибольшей вероятностью будут образовываться именно в третьем участке.

Однако схема плазмиды pTTQ18, состоящая из четырех участков, слишком упрощает структуру последовательности плазмиды. Можно ожидать, что включение в эту схему дополнительных деталей приведет к усложнению энергетического профиля, сделает его более интересным для анализа и поиска взаимосвязи между динамическими и функциональными свойствами плазмиды.

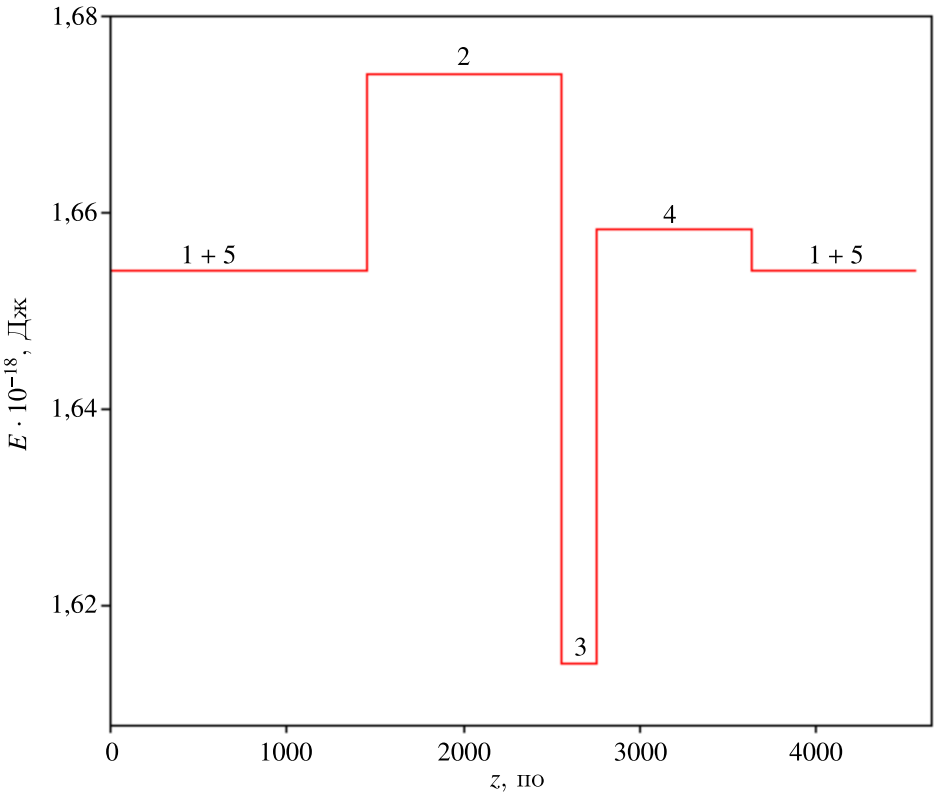


Рис. 3. Энергетический профиль плазмиды pTTQ18, рассчитанный для простой модели, основанной на схеме, состоящей из четырех участков. Цифрами обозначены номера участков. $Z = \frac{z}{a}$

3.2. Более точная неоднородная модель плазмиды pTTQ18

Продолжая построение иерархии, рассмотрим более точную неоднородную модель плазмиды pTTQ18, состоящую из восьми участков. Она учитывает наличие четырех функционально значимых участков — двух генов (lacI и AmpR), Tac промотора и объединенной терминаторной области (Terminator), а также наличие четырех участков, расположенных между ними (рис. 4). По количеству и расположению участков эта схема наиболее близка к схеме, использованной в работах Гриневича и соавторов, посвященных изучению динамики открытых состояний ДНК [Grinevich et al., 2015]. Координаты и длины всех участков, показанных на рис. 4, представлены в табл. 5.

Таблица 5. Координаты и длины участков в схеме плазмиды pTTQ18, состоящей из восьми участков

Номер участка	Название участка	Координаты участка	Длина участка (по)
1 + 9	промежуточный	(1–259) + (3623–4563)	1200
2	Tac promoter	260–288	29
3	промежуточный	289–810	522
4	terminator	811–1016	206
5	промежуточный	1017–1461	445
6	ген lacI	1462–2544	1083
7	промежуточный	2545–2761	217
8	ген AmpR	2762–3622	861

Используя формулы (3), мы рассчитали значения коэффициентов уравнения (8). Результаты расчетов представлены в табл. 6.

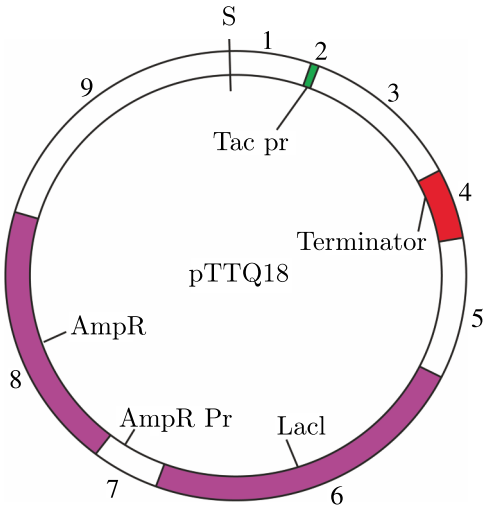


Рис. 4. Схема плазмиды pTTQ18, состоящая из восьми участков. Точка S указывает начало нумерации нуклеотидной последовательности. Цифры обозначают номера участков

Таблица 6. Значения коэффициентов уравнения (8) математической модели

Номер участка	Название участка	$\overline{I}_1 \cdot 10^{-44}$ (кг · м^2)	$\overline{K}_1^{/} \cdot 10^{-18}$ (Н · м)	$\overline{V}_1 \cdot 10^{-20}$ (Дж)
1 + 9	промежуточный	6,17	1,94	2,19
2	Tac promoter	6,16	1,94	2,04
3	промежуточный	6,23	1,95	2,23
4	terminator	6,37	1,98	2,27
5	промежуточный	6,11	1,93	2,18
6	ген lacI	6,23	1,95	2,25
7	промежуточный	6,15	1,94	2,10
8	ген AmpR	6,26	1,96	2,20

Таблица 7. Энергии активации кинков в восьми участках

Номер участка	Название участка	$\overline{E}_{0,1} \cdot 10^{-18}$ (Дж)
1 + 9	промежуточный	1,65
2	Tac promoter	1,59
3	промежуточный	1,67
4	terminator	1,69
5	промежуточный	1,64
6	ген lacI	1,67
7	промежуточный	1,61
8	ген AmpR	1,66

Применив данные табл. 7, построили энергетический профиль для более точной модели плазмиды pTTQ18. Результат представлен на рис. 5.

Из рис. 5 видно, что самое низкое значение энергии ($1{,}59 \cdot 10^{-18}$ Дж) приходится на 2-й участок, который является сильным промотором (Tac promoter), что хорошо согласуется с функциональной ролью промоторного участка. Действительно, известно, что в начале процесса транскрипции РНК полимераза выбирает («узнает») промоторный участок и связывается именно с ним. Самое низкое значение энергии на этом участке делает вероятность связывания самой высокой.

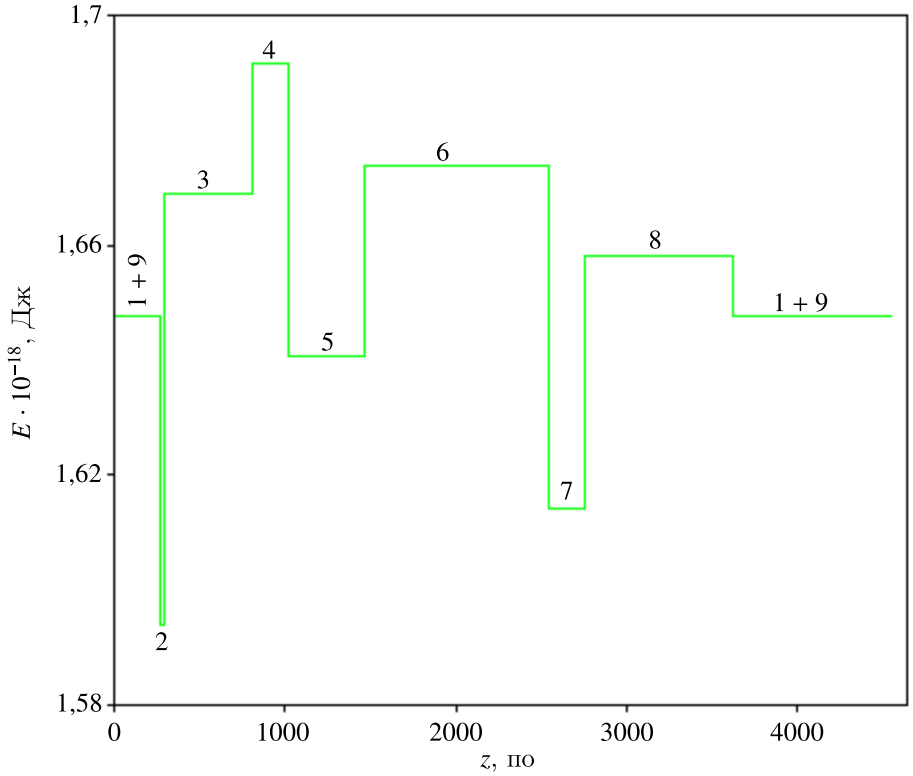


Рис. 5. Энергетический профиль, рассчитанный для более точной модели плазмиды pTTQ18, основанной на схеме, состоящей из восьми участков. Цифрами обозначены номера участков. $Z = \frac{z}{a}$

Из рис. 5 видно также, что самое высокое значение энергии (или самый высокий барьер) приходится на 4-й участок, отвечающий терминаторной области. Можно предположить, что в рамках рассматриваемой динамической модели, когда все другие факторы, кроме динамических, не учитываются, такой высокий барьер ($1{,}69 \cdot 10^{-18}$ Дж) можно было бы интерпретировать как препятствие движению кинка. Необходимо отметить, однако, что реальный механизм остановки транскрипции на терминаторе действует на уровне РНК и/или белка, а не через локальную «закрытость» ДНК-дуплекса, и рассчитанный барьер отражает лишь корреляцию в рамках упрощенной динамической модели, а не предлагаемый механизм.

Отличие результатов, полученных для простой и более точной моделей плазмиды pTTQ18, хорошо видно из наложения их энергетических профилей (рис. 6). Из рис. 6 видно, в частности, что простая модель не подходит для моделирования процесса транскрипции. Действительно, в случае простой модели, основанной на схеме, состоящей из четырех участков, самое низкое значение энергии ($1{,}61 \cdot 10^{-18}$ Дж) отвечает не промоторному участку с координатами (260–288 по), а промежуточному участку с координатами (2545–2761 по), расположенному между генами lacI и AmpR.

3.3. Неоднородная модель плазмиды pTTQ18 из 18 участков

Продолжая построение иерархии, рассмотрим еще более сложную схему плазмиды pTTQ18, представленную на рис. 1, *б*. Она состоит из одиннадцати функционально значимых участков: трех промоторов (tac promoter, lacIq promoter и AmpR promoter), двух терминаторов (T1 и T2), двух генов (lacI и AmpR), участков lac operator, MCS, M13 fwd и ori, а также семи промежуточных участков (рис. 1, *б*). Всего 18 участков. Координаты и длины всех участков представлены в табл. 8.

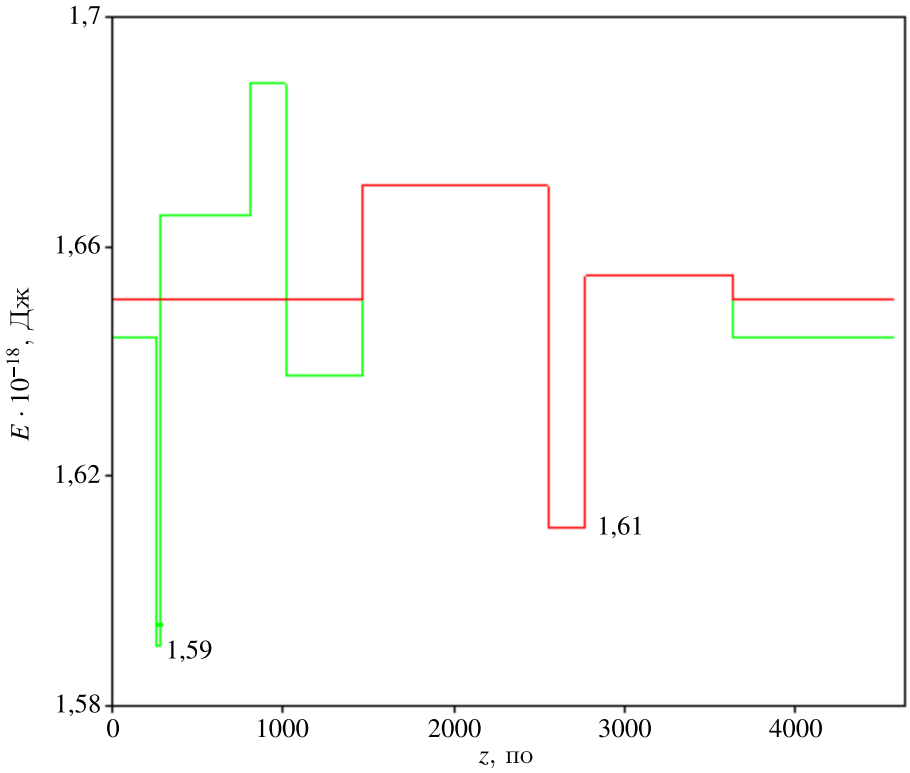


Рис. 6. Наложение двух энергетических профилей. Красной линией показан профиль, рассчитанный для простой модели из четырех участков. Зеленой линией — профиль, рассчитанный для более точной модели из восьми участков. $Z = \frac{z}{a}$

Таблица 8. Координаты и длины участков в схеме плазмиды pTTQ18, состоящей из 18 участков

Номер участка	Название участка	Координаты участка	Длина участка (по)
1 + 19	промежуточный	(1–259) + (4382–4563)	259 + 182
2	tac promoter	260–288	29
3	промежуточный	289–295	7
4	lac operator	296–312	17
5	промежуточный	313–333	21
6	MCS	334–390	57
7	промежуточный	391–810	420
8	T1 terminator	811–897	87
9	промежуточный	898–988	91
10	T2 terminator	989–1016	28
11	промежуточный	1017–1383	367
12	lacI promoter	1384–1461	78
13	gene lacI	1462–2544	1083
14	промежуточный	2545–2656	112
15	promoter AmpR	2657–2761	105
16	gene AmpR	2762–3622	861
17	промежуточный	3623–3792	170
18	ori	3793–4381	589

Используя формулы (3), мы рассчитали значения коэффициентов уравнения (8). Результаты расчетов представлены в табл. 9.

Таблица 9. Значения коэффициентов уравнения (8) математической модели

Номер участка	Название участка	$\overline{I}_1 \cdot 10^{-44}$ (кг · м^2)	$\overline{K}_1^{/} \cdot 10^{-18}$ (Н · м)	$\overline{V}_1 \cdot 10^{-20}$ (Дж)
1 + 19	промежуточный	6,17	1,94	2,19
2	tac promoter	6,16	1,94	2,04
3	промежуточный	7,08	2,10	2,34
4	lac operator	6,73	2,06	2,24
5	промежуточный	6,37	2,00	2,17
6	MCS	6,23	1,94	2,27
7	промежуточный	6,19	1,94	2,23
8	T1 terminator	6,26	1,96	2,15
9	промежуточный	6,49	2,00	2,38
10	T2 terminator	6,22	1,94	2,23
11	промежуточный	6,03	1,91	2,16
12	lacI promoter	6,51	2,01	2,28
13	gene lacI	6,23	1,95	2,25
14	промежуточный	6,10	1,93	2,16
15	promoter AmpR	6,20	1,96	2,03
16	gene AmpR	6,26	1,96	2,20
17	промежуточный	6,10	1,93	2,03
18	ori	6,27	1,95	2,24

Таблица 10. Энергии активации кинков в 18 участках

Номер участка	Название участка	$\overline{E}_{0,1} \cdot 10^{-18}$ (Дж)
1 + 19	промежуточный	1,65
2	tac promoter	1,59
3	промежуточный	1,76
4	lac operator	1,72
5	промежуточный	1,67
6	MCS	1,68
7	промежуточный	1,66
8	T1 terminator	1,64
9	промежуточный	1,75
10	T2 terminator	1,66
11	промежуточный	1,63
12	lacI promoter	1,71
13	gene lacI	1,67
14	промежуточный	1,63
15	promoter AmpR	1,60
16	gene AmpR	1,64
17	промежуточный	1,58
18	ori	1,68

Применив результаты расчета энергии активации кинков в 18 участках (табл. 10), мы получили энергетический профиль (рис. 7).

Из рис. 7 видно, что самый высокий барьер приходится на 3-й участок, который является промежуточным между двумя функционально значимыми участками: tac promoter и lac operator. Однако судить о поведении кинка на этом участке было бы не корректно, так как, согласно данным табл. 8, размер 3-го участка равен всего 7 по, что заметно меньше размера открытого состояния, которое составляет в среднем от 12 до 15 пар оснований [Djordjevic, Bundschuh,

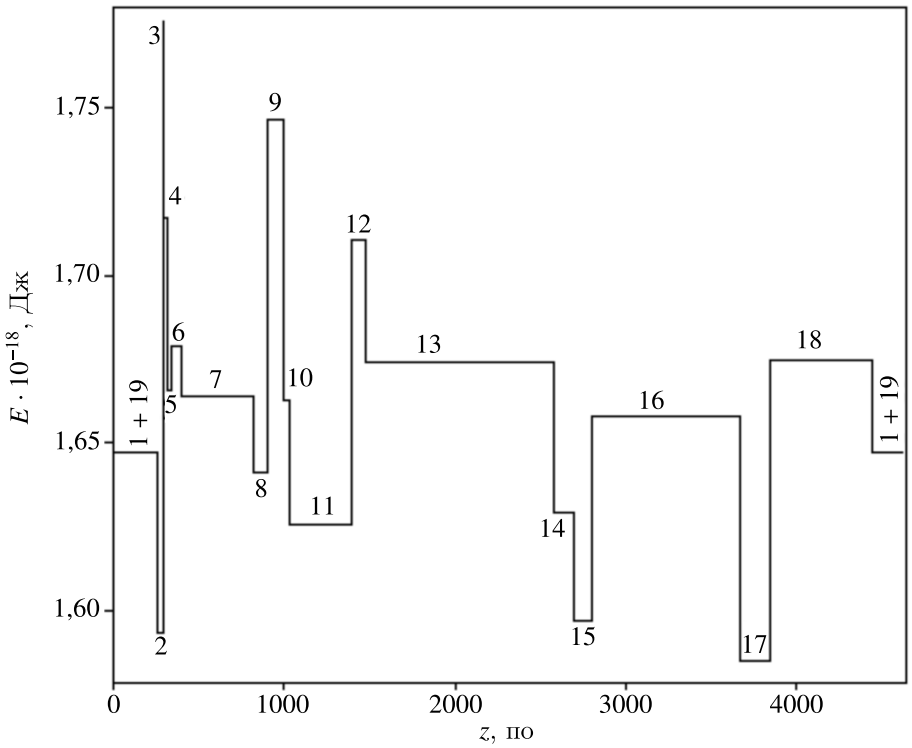


Рис. 7. Энергетический профиль, рассчитанный для модели плазмиды pTTQ18, основанной на схеме, состоящей из 18 участков. Цифрами обозначены номера участков. $Z = \frac{z}{a}$

2008]. Таким образом, модель из 18 участков оказалась излишне детальной для решения задач, связанных с динамикой открытых состояний.

На этом примере видно, что существуют ограничения в увеличении детализации схемы плазмиды. Мы полагаем, что при выборе модели возможным критерием отбора необходимого числа участков могла бы стать длина участка Tac промотора (29 по). Во всяком случае, такой размер участка достаточен для образования кинка и начала его движения.

4. Обсуждение и выводы

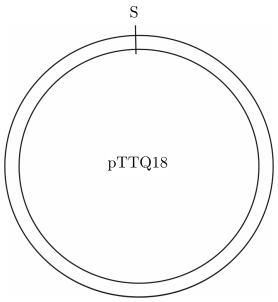
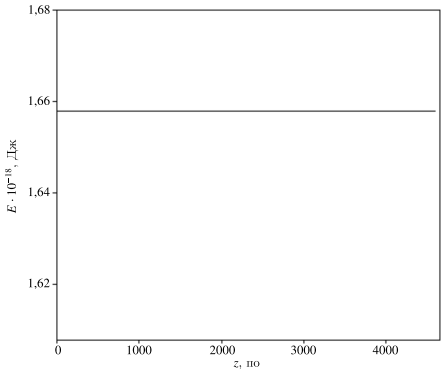
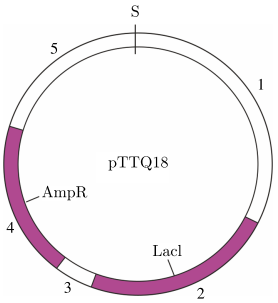
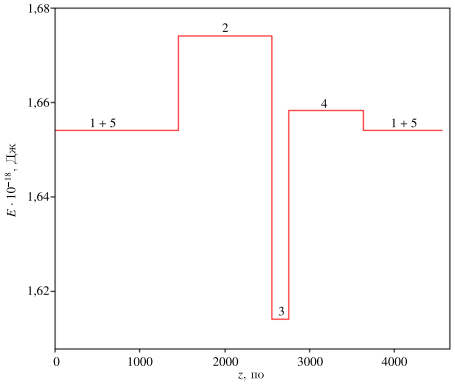
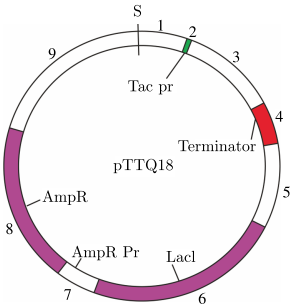
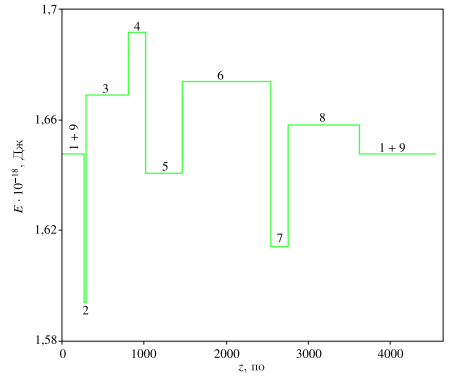
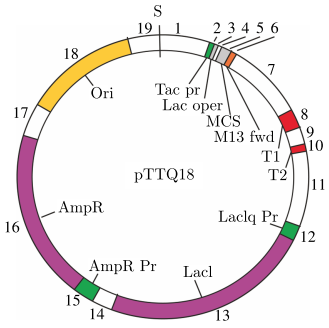
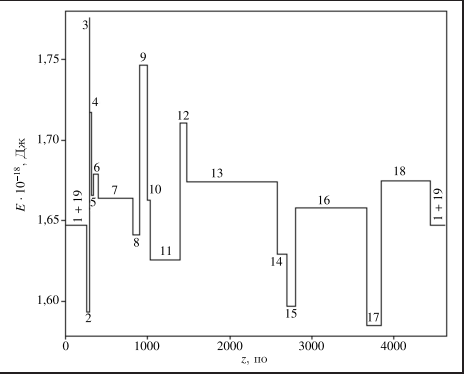
В данной работе мы построили иерархию неоднородных моделей нелинейной динамики плазмиды pTTQ18. Мы обратили внимание исследователей на разнообразие приближенных схем плазмиды pTTQ18, а также построенных на их базе математических моделей, имитирующих динамику плазмиды. В качестве примеров привели три из них и расположили в табл. 11 в порядке увеличения сложности, положив начало построению иерархии.

Для полноты картины в начало таблицы была добавлена однородная модель плазмиды с одинаковой вдоль всей последовательности энергией активации кинков, равной, согласно расчетам, $1{,}658 \cdot 10^{-18}$ Дж. Такая модель может быть использована в исследованиях статистических свойств ансамбля плазмид pTTQ18, когда неоднородностью последовательностей нуклеотидов в первом приближении можно пренебречь.

Для каждой модели в табл. 11 приведен рассчитанный нами энергетический профиль потенциального поля плазмиды, отражающий особенности нелинейной динамики плазмиды и ее связь с функциональными свойствами.

Заметим, что список ступеней иерархии может быть продолжен. Известно, например, что во вспомогательной базе данных Addgene имеется еще более детальная схема плазмиды pTTQ18 [pttq18 plasmid #69122, 2026]. Она также основана на данных Старка и его группы [Stark, 1987]

Таблица 11. Иерархия моделей плазмиды pTTQ18

Ступени иерархии	Название модели	Схемы, на которых основаны модели	Энергетические профили
1	Однородная модель		
2	Модель из 4 участков		
3	Модель из 8 участков		
4	Модель из 18 участков		

и содержит 44 функционально значимых участка. Добавив к ним промежуточные участки, мы получим довольно большое количество участков и, следовательно, получим еще более сложный и детальный энергетический профиль.

На примере модели из 18 участков мы рассмотрели вопрос о выборе модели и о том, какая степень детализации схемы плазмиды необходима для решения той или иной задачи. Было показано, например, что модель из 18 участков излишне детальна для решения задач, связанных с моделированием образования и распространения открытых состояний. В этом случае необходимо модель упростить, т. е. подняться на одну ступеньку вверх по иерархической лестнице. Другим примером является задача о статистических свойствах ансамбля плазмид. Для ее решения вообще нет необходимости разбивать последовательность нуклеотидов ДНК на участки. В этом случае достаточно использовать однородную модель, которая расположена на самой высокой ступени иерархии.

Следует отметить, однако, что при получении основного результата — при построении иерархии — в работе использовались математические модели, имеющие ряд ограничений. Во-первых, в них учитывался только один тип внутренних движений: угловые колебания азотистых оснований. Кроме того, для поиска аналитических решений применялось несколько приближений, включая квазиоднородное приближение, континуальное приближение и приближение Мак-Лафлина – Скотта. Тем не менее простота и удобство этих моделей делают их очень привлекательными, в том числе и для построения иерархий.

В целом можно предположить, что полученная в данной работе иерархия и метод ее построения окажутся полезными для исследователей, работающих не только с плазмидой pTTQ18, но и с другими плазмидами. Построенные ими иерархии позволят легко ориентироваться в потоке схем и облегчft выбор подходящей модели.

Список литературы (References)

Беженар М. В., Елкина А. А., Эрнандес Касерес Х. Л., Барышев М. Г., Сулима А. О., Джимак С. С., Исаев В. А. Обзор математических моделей, описывающих механические движения в молекуле ДНК // Биофизика. — 2022. — Т. 67, № 6. — С. 1068–1078. — DOI: 10.31857/S0006302922060035

Bezhenar M. V., Elkina A. A., Hernandez Caceres J. L., Baryshev M. G., Sulima A. O., Dzhimak S. S., Isaev V. A. Review of mathematical models describing mechanical movements in the DNA molecule // Biophysics. — 2023. — Vol. 67. — P. 867–875. — DOI: 10.1134/S0006350922060021 (Original Russian paper: *Bezhenar M. V., Elkina A. A., Hernandez Caceres J. L., Baryshev M. G., Sulima A. O., Dzhimak S. S., Isaev V. A.* Review of mathematical models describing mechanical movements in the DNA molecule // Biophysics. — 2022. — Vol. 67, No. 6. — P. 1068–1078. — DOI: 10.31857/S0006302922060035)

Джимак С. С., Дроботенко М. И., Басов А. А., Свидлов А. А., Барышев М. Г. Математическое моделирование учета открытых состояний в зависимости от $^2H/^1H$ соотношения в двухцепочечной молекуле ДНК // Математическая биология и биоинформатика. — 2019. — Т. 14, № 2. — С. 612–624. — DOI: 10.17537/2019.14.612

Dzhimak S. S., Drobotenko M. I., Basov A. A., Svidlov A. A., Baryshev M. G. Mathematical modeling of open states accounting depending on the $^2H/^1H$ ratio in a double-stranded DNA molecule [Mathematical modeling of open states in a double-stranded DNA molecule depending on $^2H/^1H$ ratio] // Mathematical biology and bioinformatics. — 2019. — Vol. 14, No. 2. — P. 612–624 (in Russian). — DOI: 10.17537/2019.14.612

Дорохова А. А., Леонтьева О. А., Лясота О. М., Рубайло А. Д., Козлова Е. А., Свидлов А. А., Эрнандес Касерес Х. Л., Нечипуренко Ю. Д. Исследование стабильности polyQ-тракта в гене ATXN2 при наличии CAA-прерываний в зависимости от вязкости внешней среды // Российский журнал биомеханики. — 2025. — Т. 29, № 4. — С. 153–161. — DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2025.4.11

Dorohova A. A., Leontyeva O. A., Lyasota O. M., Rubailo A. D., Kozlova E. A., Svidlov A. A., Hernandez Caceres J. L., Nechipurenko Yu. D. Investigation of the stability of the polyQ tract in the ATXN2 gene in the presence of CAA-interruptions depending on the viscosity of the external // Russian Journal of Biomechanics. — 2025. — Vol. 29, No. 4. — P. 125–132. (Original Russian paper: *Dorohova A. A., Leontyeva O. A., Lyasota O. M., Rubailo A. D., Kozlova E. A., Svidloy A. A., Hernandez Caceres J. L., Nechipurenko Yu. D.* Investigation of the stability of the polyQ tract in the

ATXN2 gene in the presence of CAA-interruptions depending on the viscosity of the external // Russian Journal of Biomechanics. — 2025. — Vol. 29, No. 4. — P. 153–161. — DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2025.4.11)

Закирьянов Ф. К., Хамзин С. Р., Юлмухаметов К. Р. Топологические солитоны в двуцепочечной модели ДНК // Вестник ЮУрГУ. — 2009. — № 10. — С. 8–14.
Zakiryanov F. K., Khamzin S. R., Yulmukhametov K. R. Topological solitons in a DNA double strand model [Topological solitons in a DNA double strand model] // Bulletin of SUSU. — 2009. — No. 10. — P. 8–14 (in Russian).

Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А. Вынужденные колебания оснований ДНК // Биофизика. — 2016. — Т. 61, № 2. — С. 286–296.
Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. A. Forced oscillation of DNA bases // Biophysics. — 2016. — Vol. 61. — P. 241–250. — DOI: 10.1134/S000635091602024X (Original Russian paper: *Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. A.* Forced oscillation of DNA bases // Biophysics. — 2016. — Vol. 61, No. 2. — P. 286–296.)

Billi D. Plasmid stability in dried cells of the desert cyanobacterium chroococcidiopsis and its potential for GFP imaging of survivors on earth and in space // Orig. Life Evol. Biosph. — 2012. — Vol. 42, No. 2–3. — P. 235–245. — DOI: 10.1007/s11084-012-9277-2

Caudrey P. J., Eilbeck J. C., Gibbon J. D. The sine-Gordon equation as a model classical field theory // Nuov. Cim. B. — 1975. — Vol. 25. — P. 497–512. — DOI: 10.1007/BF02724733

Ciocan Ch. Investigating the functionality of the transmembranes in GusB by fusing it with LacY using the Polymerase Chain Reaction // A dissertation submitted as part of the requirement for Masters by Research. — 2018. — 145 p. — https://eprints.bournemouth.ac.uk/31233/1/CIOCAN%2C%20Christine_M.Res._2018.pdf

de Boer H. A., Comstock L. J., Vasser M. The tac promoter: a functional hybrid derived from the trp and lac promoters // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1983. — Vol. 80, No. 1. — P. 21–25.

Djordjevic M., Bundschuh R. Formation of the open complex by bacterial RNA polymerase — A quantitative model // Biophys. J. — 2008. — Vol. 4, No. 11. — P. 4233–4248. — DOI: 10.1529/biophysj.107.116970

Englander S. W., Kallenbach N. R., Heeger A. J., Krumhansl J. A., Litwin S. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1980. — Vol. 77, No. 12. — P. 7222–7226. — DOI: 10.1073/pnas.77.12.7222

Grinevich A. A., Ryasik A. A., Yakushevich L. V. Trajectories of DNA bubbles // Chaos, Solitons & Fractals. — 2015. — Vol. 75. — P. 62–75. — DOI: 10.1016/j.chaos.2015.02.009

Grinevich A. A., Yakushevich L. V. The influence of the DNA torque on the dynamics of transcription bubbles in plasmid PTTQ18 // Journal of Theoretical Biology. — 2018. — Vol. 453. — P. 68–77. — DOI: 10.1016/j.jtbi.2018.04.036

Krasnobaeva L. A., Yakushevich L. V. Rotational dynamics of bases in the gene coding interferon alpha 17 (IFNA17) // Journal of Bioinformatics and Computational Biology. — 2015. — Vol. 13, No. 1. — 1540002. — DOI: 10.1142/S0219720015400028

McLaughlin D. W., Scott A. C. Perturbation analysis of fluxon dynamics // Physical Review A. — 1978. — Vol. 18. — P. 1652. — DOI: https://doi.org/10.1103/PhysRevA.18.1652

pttq18 plasmid #69122. — [Electronic resource]. — https/www.addgene.org/69122 (accessed: 01.02.2026).

pttq18 vector (Cat. No.: V013191). — [Electronic resource]. — https://www.novoprolabs.com/vector/Vgeztcojr/ (accessed: 01.09.2025).

Rani R., Mannan A., Yameen M. A., Mirza B. Determination of yield and activity of recombinant Taq polymerase produced in pTTQ18 // Vector. Minerva Biotecnologica. — 2013. — Vol. 25, No. 2. — P. 95–100.

Sambrook J., Russell D. W. Molecular cloning: a laboratory manual. Vol. 1. — 3rd ed. — New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 2001.

Scott A. C. A nonlinear Klein – Gordon equation // Am. J. Phys. — 1969. — Vol. 37, No. 1. — P. 53–61. — DOI: 10.1119/1.1975404

Shikhovtseva E. S., Nazarov N. V. Non-linear longitudinal compression effect on dynamics of the transcription bubble in DNA // Biophysical Chemistry. — 2016. — Vol. 214–215. — P. 47–53. — DOI: 10.1016/j.bpc.2016.05.005

Stark M. J. Multicopy expression vectors carrying the lac repressor gene for regulated high-level expression of genes in Escherichia coli // Gene. — 1987. — Vol. 51, No. 2–3. — P. 255–267. — DOI: 10.1016/0378-1119(87)90314-3

Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. A. Ideas and methods of nonlinear mathematics and theoretical physics in DNA science: the McLaughlin – Scott equation and its application to study the DNA open state dynamics // Biophysical Reviews. — 2021. — Vol. 13. — P. 315–338. — DOI: 10.1007/s12551-021-00801-0

Yakushevich L. V., Savin A. V., Manevitch L. I. Nonlinear dynamics of topological solitons in DNA // Physical Review E. — 2002. — Vol. 66. — P. 016614. — DOI: 10.1103/PhysRevE.66.0166