

Скручивание ДНК в комплексах с белками: выбор метрик

¹²К. А. Угрюмов, ¹³⁴Е. О. Василенко, ¹Д. Н. Калюжный, ¹А. А. Анашкина, ¹Ю. Д. Нечипуренко

¹Институт молекулярной биологии РАН, ²Московский физико-технический институт, ³Сколковский институт науки и технологий, ⁴Институт системной биологии и медицины Роспотребнадзора

В работе исследуются закономерности в изменении геометрии молекул ДНК в комплексах с белками различных структур и функций. Проведён анализ структур из базы данных PD1db [1], содержащей координаты атомов ДНК-белковых комплексов, полученных методами рентгеновской дифракции и электронной микроскопии. Выбраны метрики, полезные для описания локальных изменений геометрии белок-связывающих участков ДНК. В качестве метрики скручивания ДНК мы выбрали угол поворота между соседними парами оснований (Twist) [2]. Вычислены среднее отклонение квадрата этой величины в ДНК-белковых комплексах от стандартных значений по модулю (Twist Mean Absolute Difference, TMAD) и со знаком (TMD). Есть два способа оценки угла в свободном полимере ДНК: (1) 36 градусов в предположении прямой срединной линии В-ДНК [3], (2) алгоритм глубокого обучения “Deep DNAshape” [4], который предсказывает структуры двойных спиралей ДНК по нуклеотидным последовательностям. Такое сравнение позволяет отделить влияние белка на геометрию полимера от “эффекта контекста” в самом олигонуклеотиде [5]. Для оценки сдвигов внутри пар оснований использовались параметры Stretch и Opening [6]. Сравнения углов в ДНК-белковых комплексах с усреднённым углом в 36 градусов и с предсказаниями нейронной сети заметно отличаются. При отсчёте от идеализированной прямой ДНК скручивание оказывается заметнее, в то время как учёт контекста показывает, что частично такие деформации свойственны самим олигонуклеотидам. Из этого мы предположили, что требование меньшего дополнительного скручивания распознаваемого участка ДНК может быть одним из факторов белковой эволюции. Степень деформации связана с функцией белка: факторы транскрипции в среднем слабее изменяют геометрию ДНК, а структурные белки — сильнее. Участку связывания белка часто соответствуют большие значения Stretch и Opening. Исследованные белки приводят скорее к раскручиванию ДНК, так как среднее значение TMD меньше нуля. Между факторами транскрипции с различными ДНК-связывающими мотивами заметных отличий не обнаружено. Разработанный алгоритм позволяет оценивать деформации в любом ДНК-белковом комплексе, заданном в PDB. Таким образом можно подойти к решению задачи описания механизмов аллостерического эффекта ДНК [7].

[1] Norambuena T., Melo F. The protein-DNA interface database //BMC bioinformatics. – 2010. – Т. 11. – №. 1. – С. 262.

[2] Calladine C. R., Drew H. R., McCall M. J. The intrinsic curvature of DNA in solution //Journal of molecular biology. – 1988. – Т. 201. – №. 1. – С. 127-137.

[3] Li S., Olson W. K., Lu X. J. Web 3DNA 2.0 for the analysis, visualization, and modeling of 3D nucleic acid structures //Nucleic acids research. – 2019. – Т. 47. – №. W1. – С. W26-W34.

[4] Li J., Chiu T. P., Rohs R. Predicting DNA structure using a deep learning method //Nature communications. – 2024. – Т. 15. – №. 1. – С. 1243.

[5] Dlakić M., Harrington R. E. The effects of sequence context on DNA curvature //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 1996. – Т. 93. – №. 9. – С. 3847-3852.

[6] Kosikov K. M. et al. DNA stretching and compression: large-scale simulations of double helical structures //Journal of molecular biology. – 1999. – Т. 289. – №. 5. – С. 1301-1326.

[7] Нечипуренко Ю. Д., Василенко Е. О., Угрюмов К. А., Карнаухов А. В., Туманян В. Г. Аллостерический эффект при связывании белков и антибиотиков на ДНК: история и современность. //Мол. биология. – 2026. – Т. 60. В печати.