

АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ БЕЛКОВ И АНТИБИОТИКОВ НА ДНК

Нечипуренко Ю.Д., Василенко Е.О.^{1,2}, Угрюмов К.А.³, Туманян В.Г.

Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук,
Москва, 119991 Россия, E-mail nech99@mail.ru

¹ Центр молекулярной и клеточной биологии, Сколковский институт науки и технологий, Москва, 121205 Россия E-mail egor.vasilenko@skoltech.ru

² Научно-исследовательский институт системной биологии и медицины, Москва, 117246 Россия

³ Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Московская область, 141700 Россия E-mail ugrumov.ka@phystech.edu

В 1970-е годы обнаружили, что изотермы связывания антибиотиков с ДНК свидетельствуют о взаимодействиях между адсорбированными молекулами, которые распространяются на несколько витков вдоль ДНК. Такие взаимодействия позже удалось описать при помощи потенциалов, зависящих от расстояния между лигандами [1]. Взаимодействие между удаленными лигандами было сопоставлено с открытой ранее аллостерией белков, то есть с взаимным влиянием связанных на белках лигандов. Были обнаружены как кооперативные, так и антикооперативные взаимодействия между лигандами. Предполагалось, что лиганд при связывании с ДНК переводит несколько пар нуклеотидов рядом с собой в возмущенное состояние и это возмущение распространяется вдоль ДНК. Механизм такого явления установили позднее: применение рентгеновской дифракции к ДНК-белковым комплексам показало, что связанные белки раздвигают бороздки, тем самым создавая менее или более выгодные места посадки последующих белков в соответствии со спиральной симметрией ДНК. Были построены модели, описывающие участие такого механизма в регуляции экспрессии генов. Становится возможным описание на уровне системной биологии сигнальных путей в клетке через аллостерические взаимодействия целых каскадов белков, в том числе посредством конформационных изменений ДНК. Новые алгоритмы предсказания аллостерических эффектов между белками, связанными на ДНК, позволят ускорить построение сетей взаимодействий в клетке и вывести эпигенетику на качественно новый уровень, дав более глубокое понимание связей в белковых каскадах и пространственных изменений в комплексах белков и ДНК.

Литература

1. Нечипуренко Ю.Д., Крылов А.С., Заседателев А.С., Гурский Г.В. Взаимодействия между аналогами антибиотика дистамицина А, адсорбированными на ДНК. // *Молекуляр. биология.* том 18, 1984, 332–342.
2. Kim S., Brostromer E., Xing D., Jin J., Chong S., Ge H., Wang S., Gu C., Yang L., Gao Y.Q., Su X.D., Sun Y., Xie X.S. Probing allostery through DNA. // *Science.* vol. 339 (6121), 2013, 816–819.