

# Электростатическое поле и длина межгенных областей связаны с диффузией белковых факторов

Щелкунов М.И.  
Московский Физико-Технический Институт  
stumrick.snu@gmail.com

Любецкий В.А.  
Институт Проблем Передачи  
Информации  
lyubetsk@iitp.ru

## Аннотация

*Окрестности сайтов связывания транскрипционных факторов на ДНК имеют электростатические свойства, заметно отличающиеся от электростатических свойств случайной ДНК. Можно предположить, что свойства межгенной области способствуют одномерной диффузии транскрипционного фактора вдоль нее до его специфического связывания с соответствующим сайтом. Также можно думать, что эволюционно длина межгенного участка согласуется со скоростью трёхмерной диффузии транскрипционного фактора до области, содержащей сайт связывания: возрастание этой скорости, определяемое средней температурой среды обитания, влечет уменьшение этой длины.*

## 1. Введение

Известны пять типов взаимодействия белка с ДНК: гидрофобное, водородное, ван-дер-ваальсово и электростатическое, а также – связанное с особым изгибом ДНК.

Известно, что кинетика процесса поиска транскрипционным фактором регуляторного сайта сочетает трёхмерную диффузию в клетке и одномерную диффузию вдоль ДНК, а также прыжки с цепи на цепь. Отмечается особая роль одномерной диффузии ([1]).

Было показано, что транскрипционные факторы одинаково искривляют как специфичную к ним ДНК, так и случайную (например, [2]).

На основе анализа электростатических свойств промоторов была показана возможность

предсказания положения промотора по электростатическому полю ДНК [3].

## 2. Материалы и методы

В процессе анализа были использованы оригинальные программы, а также – программы: UCSF Chimera для добавления атомов водорода к структурам, 3DNA для создания мутаций в трёхмерной структуре ДНК, DelPhi для вычисления электростатической энергии взаимодействия ДНК с окружением. Pdb-структуры были взяты с сайта www.pdb.org. Нуклеотидные последовательности и их характеристики брались с сайтов NCBI и EMBL.

С помощью программы 3DNA с учётом кривизны ДНК, связанной с белком, производилась замена нуклеотидов в трёхмерной структуре комплекса белка с ДНК так, чтобы анализировать сайт связывания и соседние сайты в тридцати позициях налево и направо от сайта связывания. Аналогично рассматривалась ДНК со случайной последовательностью.

Электростатическая энергия взаимодействия ДНК с окружением рассматривалась как мера особенности ДНК.

## 3. Результаты и обсуждение

### 3.1. Энергия взаимодействия ДНК с окружением

В таблице приведены значения средней энергии взаимодействия связанной ДНК с водой для шестидесяти одной позиции белка на природной и случайной последовательностях и стандартное

отклонение энергии для четырёх характерных и случайных областей. Энергия (второй столбец) и стандартное отклонение (третий столбец) измеряются в единицах кТ. Таблица разбита по именам комплексов, для которых данная ДНК является специфической.

Как видно, в трёх из четырёх комплексов окрестности сайта имеют заметно большую (тысячи кТ) энергию взаимодействия с окружением, чем для случайной последовательности.

Исключение составляет лактозный репрессор 1L1M. Причина этого возможно состоит в особенной структуре его комплекса с ДНК: она изгибается здесь в огромную петлю, которую у основания, как заколка волосы, скрепляет репрессор.

Комплекс 1JE8		
Естественная последовательность ДНК	-35900	400
Случайная последовательность ДНК	-37000	200
Комплекс 2P5L		
Естественная последовательность ДНК	-31300	100
Случайная последовательность ДНК	-32900	300
Комплекс 1L1M		
Естественная последовательность ДНК	<u>-42300</u>	300
Случайная последовательность ДНК	<u>-42300</u>	300
Комплекс 3IV5		
Естественная последовательность ДНК	-51200	400
Случайная последовательность ДНК	-52000	500

### 3.2. Скорость нахождения транскрипционными факторами регуляторных сайтов и роль межгенных участков в этом процессе

Если предположить, что скорость регуляции ограничена временем поиска транскрипционным фактором межгенного участка, в котором находится сайт, то правдоподобно, что, по аналогии с законом действующих масс, это время обратно пропорционально длине этого участка, а также обратно пропорционально коэффициенту диффузии (по закону Эйнштейна-Смолуховского). Коэффициент диффузии пропорционален корню из температуры. Если считать, что различные бактерии имеют примерно одинаковую скорость реакции на изменение окружающих условий и примерно одинаковый объём, то мы получим, что средняя длина межгенных участков пропорциональна  $T^{-1/2}$ , где  $T$  – температура по Кельвину.

Нами проанализированы 15 прокариот, для которых была известна оптимальная температура их жизни. Зависимость средней длины межгенных участков от  $T^{-1/2}$  изображена на Графике 1.

Как видно из графика, общая зависимость соблюдается, то есть самые термофильные прокариоты имеют наименьшую длину межгенных участков, а обитатели холодных областей Земли – наибольшую, что помогает им, несмотря на низкий, при холоде, коэффициент диффузии транскрипционных факторов, поддерживать скорость реакции на изменение окружающих условий на должном уровне.

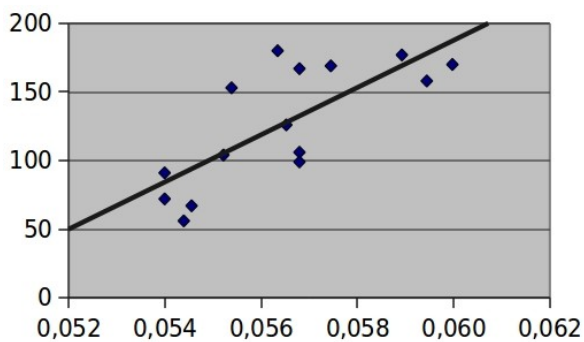


График 1

(по абсциссе отложена единица, делённая на корень из температуры в градусах Кельвина, а по ординате — средняя длина межгенных участков)

Также на данный график, при учёте превосходства объёма клеток эукариот над объёмом клеток прокариот (что приводит к уменьшению концентрации транскрипционных факторов в клетке), достаточно точно ложатся точки, соответствующие, например, человеку. Список рассмотренных бактерий прилагается в таблице.

Латинское название организма	Температура (в градусах Цельсия)	Средняя длина межгенных участков
<i>Colwellia psychrerythraea</i>	5	170
<i>Desulfotalea psychrophila</i>	10	158
<i>Flavobacterium psychrophilum</i>	15	177
<i>Rickettsia felis</i>	30	169
<i>Streptococcus agalactiae</i>	37	167
<i>Helicobacter pylori</i>	37	106
<i>Mycobacterium bovis</i>	37	99
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	40	126
<i>Streptococcus thermophilus</i>	42	180
<i>Natranaerobius thermophilus</i>	53	153
<i>Thermosynechococcus elongatus</i>	55	104
<i>Coprothermobacter proteolyticus</i>	63	67
<i>Thermus thermophilus</i>	65	56
<i>Thermus aquaticus</i>	70	72
<i>Carboxydotherrnus hydrogenoformans</i>	70	91

#### 4. Список литературы

- [1] Stephen E. Halford (2009) “An end to 40 years of mistakes in DNA–protein association kinetics?” *Biochem. Soc. Trans.* 37, 343–348
- [2] Stella S. et al. (2010) “The shape of the DNA minor groove directs binding by the DNA-bending protein Fis” *Genes Dev.* 24: 814-826
- [3] Осипов, А.А. Электростатические свойства геномной ДНК : диссертация на соискание учёной степени кандидата биологических наук (2009).