

Полиморфизм ДНК и белково-нуклеиновое узнавание

Е. П. Борискина, М. Ю. Ткаченко, А. В. Шестопалова

Институт радиофизики и электроники им. А. Я. Усикова НАН Украины
Ул. Академика Проскуры, 12, Харьков, Украина, 61085

shestop@ire.kharkov.ua; ypmelzhik@yahoo.com

Расшифровка молекулярных механизмов узнавания белками конкретных последовательностей ДНК – одна из основных задач современной биологии. Настоящий обзор посвящен результатам статистического анализа структурных баз данных, полученных различными исследователями при изучении конформационных особенностей фрагментов свободной ДНК и ДНК в комплексах с белками, которые могут быть полезными при выяснении механизмов белково-нуклеинового узнавания. Анализ литературных данных позволил сделать следующие обобщения. Способность двойной спирали ДНК принимать альтернативные конформации, в том числе сахарофосфатным остовом, является «внутренним» свойством, присущим определенным последовательностям ДНК. Такие конформационные перестройки могут служить потенциальными источниками проявления уникальных особенностей геометрии различных динуклеотидных шагов и/или отдельных нуклеотидов и нарушать стэкинг оснований и/или изменять площадь доступной поверхности атомов и быть критериями для узнавания участка ДНК белком. Изменения физических свойств, зависящих от структуры ДНК, таких как полярно-неполярный профиль и электростатический потенциал желобков, также могут использоваться белками для узнавания конкретного сайта ДНК.

Ключевые слова: белково-нуклеиновое узнавание, полиморфизм ДНК, сахарофосфатный остов ДНК, альтернативные конформации.

Введение. Расшифровка молекулярных механизмов узнавания белками конкретных последовательностей ДНК – одна из основных задач современной биологии. Решение этой задачи важно не только для понимания механизмов контроля биологических процессов, лежащих в основе сохранения, считывания и передачи генетической информации, но и для поиска путей управления этими процессами [1–3].

Для исследования белково-нуклеинового узнавания широко используют данные об атомной структуре фрагментов ДНК, белков и их комплексов, полученные методом рентгеноструктурного анализа (РСА) [4–6].

Бурное развитие кристаллографического анализа структуры ДНК началось в 1979 г., когда была

опубликована детальная структура гексамера $d(CGCGCG)_2$ [7]. И результат оказался шокирующим, поскольку двойная спираль этого гексамера радикально отличалась от канонических А- и В-форм ДНК, описанных на основании данных дифракционного анализа волокон ДНК. Структура олигомера $d(CGCGCG)_2$ представляла собой зигзагообразную левую спираль, названную Z-формой ДНК. Одновременно были получены кристаллы олигомеров с другими нуклеотидными последовательностями, соответствующими А-форме (октамер $d(GGTATACC)_2$) [8] и В-форме ДНК (додекамер $d(CGCGAATTCGCG)_2$) [9, 10].

Додекамер $d(CGCGAATTCGCG)_2$ – место связывания рестриктазы *EcoRI* – благодаря своему «пестрому» нуклеотидному составу оказался удобным объектом для изучения зависимости парамет-

ров спирали ДНК от нуклеотидной последовательности. На протяжении последующих 10 лет в различных лабораториях исследовали 22 варианта фрагмента $d(CGCGAATTCGCG)_2$ [11], отличающиеся условиями кристаллизации, и сделаны выводы о том, что ширина малого желобка и изгиб оси спирали ДНК являются сиквенс-специфичными.

Существенное сужение малого желобка (до 3,5 С) оказалось характерным для АТ-участков [12] и не присущим GC-фрагментам ДНК. В результате небольшая ширина малого желобка позволяет сформироваться на ААТТ-фрагменте упорядоченной структуре гидратной воды [13] – «хребту» гидратации, который, в свою очередь, способствует сохранению аномально узкого малого желобка в области ААТТ-кластера. Вывод о сиквенс-специфичной способности к деформации двойной спирали ДНК сделан после фиксации ярко выраженного изгиба оси спирали (10–20°) в местах соединения G–C- и A–T-участков (GC/AT junction) [10].

Авторами работ [10–13] высказано предположение о том, что на основе объединения результатов анализа локальных спиральных параметров различных нуклеотидных последовательностей с данными о контактах оснований и аминокислотных остатков в белково-нуклеиновых комплексах можно будет определить, как структура двойной спирали зависит от нуклеотидной последовательности, и установить универсальные правила «узнавания» белками определенных последовательностей ДНК. Но к настоящему времени эти правила не сформулированы, прежде всего, из-за высокой конформационной подвижности ДНК и отсутствия предсказуемости при реализации взаимодействий аминокислота–основание в сайтах связывания.

В последнее десятилетие механизмы белково-нуклеинового узнавания изучают с использованием статистического анализа данных PCA высокого разрешения кристаллов ДНК, белков и их комплексов [14–16], доступных благодаря созданию структурных баз данных (PDB, NDB, Swiss Prot и др.) [17, 18]. Кроме того, применяют методы компьютерного моделирования (см., например [19–24]) и экспериментально исследуют различные физико-химические параметры белково-нуклеинового комплексообразования: изменение площади повер-

хности, доступной растворителю [16]; варьирование конформационных параметров и упаковки ДНК при взаимодействии с белками [2–4]; нарушение рельефа поверхностей белков и ДНК в процессе формирования комплексов [25]. Применение такого комплексного подхода позволило выделить два основных механизма, по которым происходит белково-нуклеинового узнавание.

1. Прямое, или специфическое, узнавание (Direct Readout). При этом белки взаимодействуют с последовательностями ДНК, формируя прямые контакты (H-связи) между аминокислотными остатками и уникальными атомными группами оснований (заместителями в положениях С4 пиримидинов и С6 и N6 пуринов) в большом желобке [1, 6].

2. Непрямое узнавание (Indirect Readout), при котором белок связывается с неспецифическими группами оснований и сахарофосфатного остова, а узнавание обусловлено уникальностью конформации определенного участка ДНК или его способностью к деформации [1, 6, 17, 26–28]. Критериями узнавания в этих случаях могут быть изменения локальной геометрии пар оснований или сахарофосфатного остова; изгибы или изломы фрагмента ДНК; особенности рельефа большого и малого желобков; упорядоченная гидратная оболочка. Такие особенности структуры могут существовать в конкретном фрагменте ДНК изначально или возникать в результате связывания с лигандами (другими белками, ионами, биологически активными малыми молекулами) и дегидратации сайта связывания, предшествующих данному взаимодействию.

Совместный анализ структурных данных и физико-химических свойств комплексов позволил определить основные типы контактов белков и ДНК: электростатические, Ван-дер-ваальсовы и гидрофобные взаимодействия в комплексах [29–32]; образование водородных связей [15, 33], включая связи C–H...O [34]; взаимодействия катион–π-система [35]; взаимодействия, осуществляющиеся через молекулы связанной воды [19, 36].

Основные выводы, сделанные по результатам таких исследований, следующие.

1. Комплексообразование ДНК с белками, как правило, происходит с использованием обоих механизмов – прямого и непрямого.

2. Вклады двух механизмов в реализацию белково-нуклеинового узнавания варьируют в зависимости от семейства белков, последовательности ДНК в сайте связывания и иных факторов.

3. Относительный вклад определяется конкретным типом белка и структурой фрагмента ДНК, образующих комплекс. Поэтому его трудно оценить и установить общие правила белково-нуклеинового узнавания [37].

В представленном обзоре мы концентрируем внимание на результатах статистического анализа структурных баз данных, полученных различными группами исследователей при изучении конформационных особенностей фрагментов свободной ДНК и ДНК в комплексах с белками. Систематизация такой информации позволит нам более корректно сформулировать проблемы, возникающие при описании механизмов взаимодействия белок–ДНК, в том числе и более разнообразного механизма непрямого узнавания.

Полиморфизм двойной спирали ДНК. *Полиморфизм ДНК и проблема белково-нуклеинового узнавания.* Полиморфизм ДНК и ее способность к изменениям при образовании комплексов с белками – проблема, имеющая непосредственное биологическое значение. Для ее решения необходимо 1) оценить конформационную подвижность, присутствующую в структуре ДНК, и 2) сравнить с данными о перестройках двойной спирали ДНК, индуцированных взаимодействиями с белками. На сегодня известно, что структура двойной спирали ДНК при комплексообразовании с различными биологически значимыми молекулами в целом сохраняется. При этом для коротких фрагментов ДНК обнаружена существенная вариабельность, которая приводит к образованию различных конформационных состояний, имеющих высокую сиквенс-специфичность. Является ли наблюдаемая структурная гибкость ДНК свойством, присущим конкретным последовательностям, или стимулируется взаимодействиями с белками, остается непонятным.

Способность к изменениям структуры двойной спирали особенно важна для надежного узнавания белками определенных сайтов ДНК при формировании белково-нуклеиновых комплексов [38]. Связывание белков, как правило, вызывает изменения

ориентации оснований и структуры сахарофосфатного остова. Такие локальные конформационные перестройки ДНК могут стать причиной образования изгибов или кинков, как это наблюдается, например, в сиквенс-специфичном CAP–ДНК-комплексе [39] или при формировании нуклеосомы и закручивании ДНК вокруг гистонов [40]. Очевидно, сиквенс-специфичные отклонения структуры ДНК от канонической В-формы является скорее правилом, чем исключением, и они, несомненно, играют существенную роль в процессе белково-нуклеинового узнавания [24].

Необходимость детального исследования механизмов конформационной изменчивости ДНК при образовании комплексов с белками диктуется также тем, что пока не удалось сформулировать универсальные правила сиквенс-специфичного белково-нуклеинового узнавания, аналогичные принципу комплементарности, который управляет процессом формирования двойной спирали ДНК [41]. То есть идея о «коде узнавания» между аминокислотами и нуклеотидами пока не находит подтверждения [42]. Невозможность установления такого кода объясняется, в частности, существованием огромного числа степеней свободы в местах контактов белок–ДНК при образовании комплексов [29].

Формы двойной спирали ДНК и их критерии. Итак, белково-нуклеиновое узнавание непосредственно связано со способностью молекулы ДНК менять свою конформацию. Важнейший вопрос, имеющий особую биологическую значимость, – как конформационная изменчивость ДНК на локальном уровне (ориентация пар нуклеотидов, конфигурация отдельных «шагов» двойной спирали – динуклеотидов, конформация сахарофосфатного остова) влияет на глобальную структуру молекулы ДНК и на взаимодействие с белками [3]? Поэтому необходимо определить критерии, с помощью которых можно установить, наблюдаются ли и какие именно конформационные перестройки в процессе образования белково-нуклеиновых комплексов.

Структурные различия между А- и В-формами двойной спирали ДНК, полученные из РСА волокон, характеризуются рядом конформационных параметров [43–49]. К ним относят: параметры спирали (угол спирального вращения между двумя со-

Таблица 1
Структурные параметры А- и В-ДНК для волокон и кристаллических структур ДНК (данные РСА) [50]

Параметр	А-ДНК		В-ДНК	
	Волокна	Кристаллы	Волокна	Кристаллы
Параметры спирали				
угол спирального вращения (helical twist, град)	32,7	32,5	36,0	36,5
смещение (п. н. вдоль оси) (axial rise, z, С)	2,55	2,8	3,4	3,3
высота на виток (rise С) (шаг спирали)	28,8	–	35,6 ± 4,4	–
смещение от оси спирали (x, С)	4,4	4,2	–0,14	–0,2
угол наклона пары (tilt, град)	20,0	–	–5,9	–
Размеры желобков, С				
большой желобок	8,0 ± 2,7 ^a	12,9 ± 2,6	17,2 ± 0,1 ^a	17,4
малый желобок (ширина)	16,7 ± 0,1 ^a	15,8 ± 0,5	12,1 ± 0,4 ^a	10,8
большой желобок	13,0 ± 0,5 ^b	–	8,5 ^b	–
малый желобок (глубина)	2,6 ± 0,2 ^b	–	7,5 ^b	–
Ориентация пар оснований				
твист (twist, град)	30,3	31,1	36,0	36,0
ролл (roll, град)	12,4	8,0	0,6	1,7
слайд (slide, С)	-1,4	-1,53	0,45	0,23
тилт (base-pair tilt, град)	22,6	14,6	2,8	2,1
Виртуальные межцепочечные расстояния, С				
d_{pp}	5,5	6,0	6,6	6,7
$d_{C1'C1'}$	5,4	5,5	4,9	4,9
Положение фосфатов, С				
X_p	-0,9	-1,7	-3,0	-3,0
Y_p	8,4	8,5	8,9	8,9
Z_p	2,5	2,2	0,6	-0,4

^a[51]; ^b[45]; ^c[43]; ^r[48].

седними остатками – twist; расстояние между нуклеотидами вдоль оси спирали – rise; шаг спирали – axial rise; угол наклона пары – tilt), смещение пар оснований относительно оси спирали (x-displacement), ширина и глубина желобков, виртуальные внутрицепочечные расстояния (d_{pp} , $d_{C1'C1'}$) (табл. 1), фазовый угол псевдповорота сахаров Р и конформация сахарофосфатного остова.

Конформации сахарофосфатного остова описывают с помощью предпочтительных конфигура-

ций сахарных остатков и торсионных углов полинуклеотидных цепей. Анализ структуры нуклеотидов показал, что остатки сахаров находятся в одной из двух наиболее вероятных конформаций: С3'-эндо с $0 < P < 36$ (В-форма) и С2'-эндо с $144 < P < 190$ (А-форма) [43]. Переключение сахара из С3'- в С2'-эндо-конформацию сопровождается изменением положения нуклеотида относительно дезоксирибозы (рис. 1). В результате этого доступность гидрофобных атомов для образования кон-

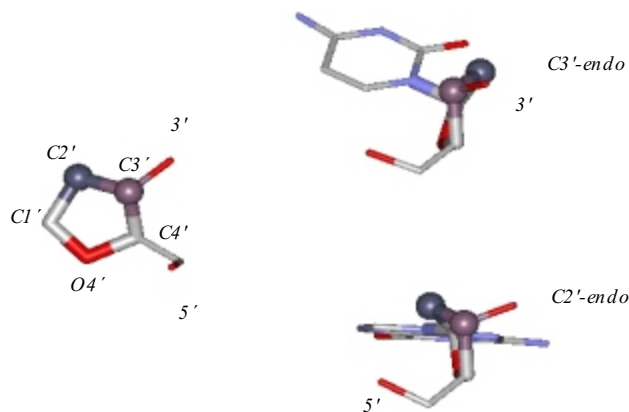


Рис. 1. Переключение дезоксирибозы из $C3'$ - в $C2'$ -эндо-конформацию

тактов с белками у А-ДНК и В-ДНК различается [52].

По данным РСА волокон ДНК, установлено, что основными критериями для отнесения структуры ДНК к А- или В-форме двойной спирали являются конформация сахаров [53, 54]; спиральные параметры *rise* и *twist* [43]; ширина и глубина желобков [55]. Очевидно, что значения этих параметров взаимосвязаны друг с другом.

Различиями в конформации дезоксирибозы у ДНК в А- и В-формах обусловлены вариации расстояний между атомами фосфора соседних фосфатных групп одной полинуклеотидной цепи (табл. 1, d_{pp}). Поэтому спирали А- и В-типа закручены по-разному, что соответствует разным углам спирального вращения (*twist*). Значение угла наклона пары (*tilt*) также существенно отличается для спиралей А- и В-типа и, следовательно, коррелирует с конформацией сахара ($C3'$ -эндо у В-формы и $C2'$ -эндо или эквивалентная ей $C3'$ -экзо у А-формы) [43].

Кроме того, А- и В-формы ДНК различны по величине смещения пары оснований от оси спирали (*x*-displacement). У В-ДНК ось спирали проходит через пару нуклеотидов (смещение $\sim 0,2$ С). В А-ДНК из-за большого смещения пар относительно оси ($-4,4$ $-4,9$ С) полинуклеотидные цепи обвивают ось, образуя внутри полый цилиндр. Пары нуклеотидов расположены по периферии спирали, что приводит к образованию очень глубокого, узкого большого желобка и мелкого, широкого малого желобка. У В-ДНК желобки менее выражены, их глу-

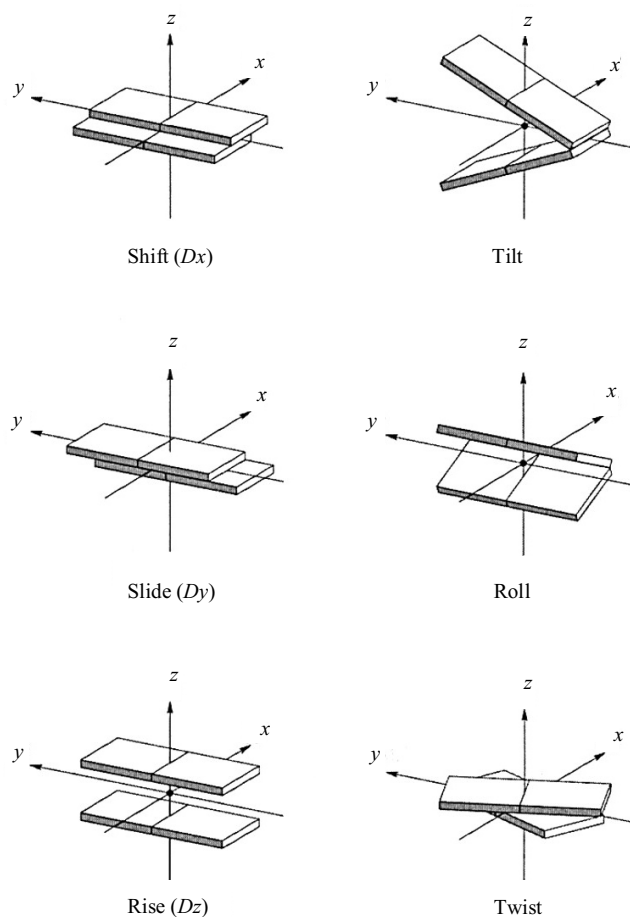


Рис. 2. Локальные параметры динуклеотидного шага [58]

бина примерно одинакова, но ширина различается: большой желобок шире малого (табл. 1).

С помощью РСА высокого разрешения кристаллов ДНК определены более тонкие черты А- и В-форм двойной спирали [56]. На уровне отдельных динуклеотидных «шагов» структура ДНК оказалась нерегулярной, существенно зависящей от нуклеотидной последовательности и на каждом конкретном «шаге» имеющей характеристики, отличающиеся от средних значений для канонических А- и В-форм.

Первые данные о кристаллических структурах А- и В-ДНК выявили существенные различия по трем из шести локальных параметров (*local dimer step parameters*, рис. 2) – *twist*, *roll*, *slide* [57].

Наибольшие отличия у А- и В-форм при статистическом анализе их кристаллических структур обнаружены для параметров *slide* и *roll*: у А-ДНК *slide*

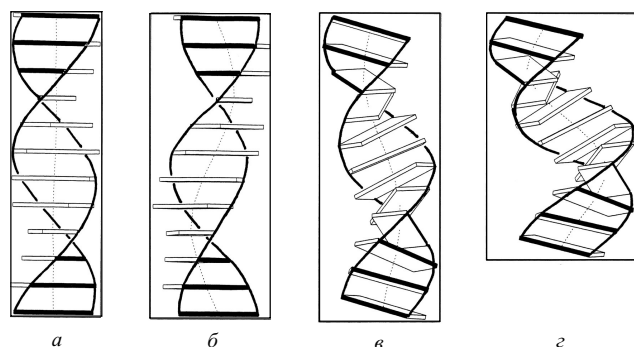


Рис. 3. Двухэтапный переход из В- в А-форму ДНК при изменении спиральных параметров (slide и roll): а – идеализированная В-форма ДНК; б – переход в промежуточную форму в результате смещения пар оснований друг относительно друга на $1,5 \text{ \AA}$ (изменение slide); в – альтернативная промежуточная форма, полученная вращением пар оснований на 12° (изменение roll); з – А-форма, полученная вследствие одновременного изменения slide и roll (смещение и поворот пар оснований) [56]

равен $-1,57 (\pm 0,38) \text{ \AA}$, roll $-7,9 (\pm 5,6)^\circ$; у В-ДНК slide $-0,21 (\pm 0,074) \text{ \AA}$, roll $-0,2 (\pm 5,7)^\circ$ [59]. То есть, В-А-переход сопровождается раскручиванием пар оснований, увеличением roll и уменьшением slide. Схема возможного перехода из В- в А-форму при изменении этих двух параметров представлена на рис. 3.

В качестве дополнительного дискриминационного фактора при отнесении динуклеотидов к А- или В-типу предложено использовать среднее расстояние вдоль оси z между атомами фосфора соседних нуклеотидов – Z_p (табл. 1), $Z_p > 1,5 \text{ \AA}$ у А-ДНК и $Z_p < 0,5 \text{ \AA}$ у В-ДНК [50, 60]. При этом величина Z_p коррелирует со значением угла τ : коэффициент корреляции составляет порядка $-1,0$.

Кроме того, «А-фильные» (или «А-подобные») динуклеотидные шаги (GG-CC, GT-AC), в том числе и в составе В-ДНК, могут иметь спиральные параметры, характерные для А-ДНК: отрицательный slide, положительное Z_p , большее значение roll и меньшее – twist. «А-фобные» (или «В-подобные») динуклеотидные шаги (AA-ТТ и GA-TC) имеют значения этих же параметров, характерные для В-формы [3].

Стэкинг у А- и В-ДНК также различается. В двойных спиральных В-типа стэкинг в основном ограничен взаимодействиями между основаниями одной полинуклеотидной цепи (внутрицепочечный стэкинг). В А-спиралях в стэкинге участвуют и основания, принадлежащие разным цепям, т. е.

имеет место как внутри-, так и межцепочечный стэкинг. Это обусловлено двумя причинами [43]. Во-первых, угол между соседними нуклеотидами (twist) в спиральных А-типа меньше ($30 - 32,7^\circ$), чем в спиральных В-типа ($36 - 45^\circ$), что способствует образованию обоих видов стэкинга. Во-вторых, наклон пар (tilt), положительный в спиральных А-типа и отрицательный в спиральных В-типа, приводит к увеличению перекрытия пар в первом случае и к уменьшению – во втором.

Известно, что у ДНК в комплексах с белками присутствует большее количество А-«подобных» нуклеотидов, чаще располагающихся в виде небольших кластеров в одной из цепей ДНК в местах контакта ДНК и белка. До конца не понятно, индуцируется ли такой В-А-переход взаимодействием с белком или происходит самостоятельно, выполняя роль фактора узнавания для белка [52].

Локальные вариации структуры сахарофосфатного остова также могут быть «сигналами» при реализации непрямого механизма белково-нуклеинового узнавания и участвовать в процессе структурной «подгонки» сайта связывания ДНК [62, 63].

Как известно, конформация сахарофосфатного остова двойной спирали в направлении $P - O5' - C5' - C4'$ описывается торсионными углами τ, ϕ, ψ, χ ; пятью эндоциклическими торсионными углами сахара $\theta_0 - \theta_4$ и углом θ , определяющим ориентацию основания относительно сахарного кольца (рис. 4).

Величины торсионных углов, изменяющиеся в диапазоне $180 - 60$ ($120 - 240$), принято обозначать как транс (t)-конформации; в пределах 60 ± 60 ($0 - 120$) и 300 ± 60 ($240 - 360$) как гош⁺ (g^+)- и гош⁻ (g^-)-конформации соответственно.

Для А- и В-форм ДНК определены средние значения всех торсионных углов (табл. 2). Сравнение результатов многочисленных исследований показывает, что нельзя выделить какой-либо один угол, величина которого была бы критерием А- или В-формы.

При анализе существенных отклонений величин торсионных углов, обнаруженных у динуклеотидных шагов додекамера $d(\text{CGCGAATTCGCG})_2$ [10], высказано предположение о том, что источником высокой конформационной гибкости В-формы ДНК могут быть вращения вокруг связей $O3'P - O5'C5'$ (угол

Таблица 2
Значения торсионных углов для А- и В-форм ДНК

Форма ДНК	Угол, град						
А-ДНК ^а	308 ± 2	175 ± 3	42 ± 1	79 ± 1	212 ± 2	305 ± 2	203 ± 1
А-ДНК ^б	293 ± 17	174 ± 14	56 ± 14	81 ± 7	203 ± 12	289 ± 12	199 ± 8
В-ДНК ^в	314	213	36	157	155	264	262
В-ДНК ^г	299 ± 8	180 ± 14	57 ± 8	122 ± 21	177 ± 25	269 ± 34	241 ± 14
В-ДНК ^д	298 ± 15	176 ± 9	48 ± 11	128 ± 13	184 ± 11	265 ± 10	241 ± 8

^а[45]; ^б[44] – данные для волокон ДНК; ^{в, г}[64, 65]; ^д[10, 56] – данные для кристаллов ДНК.

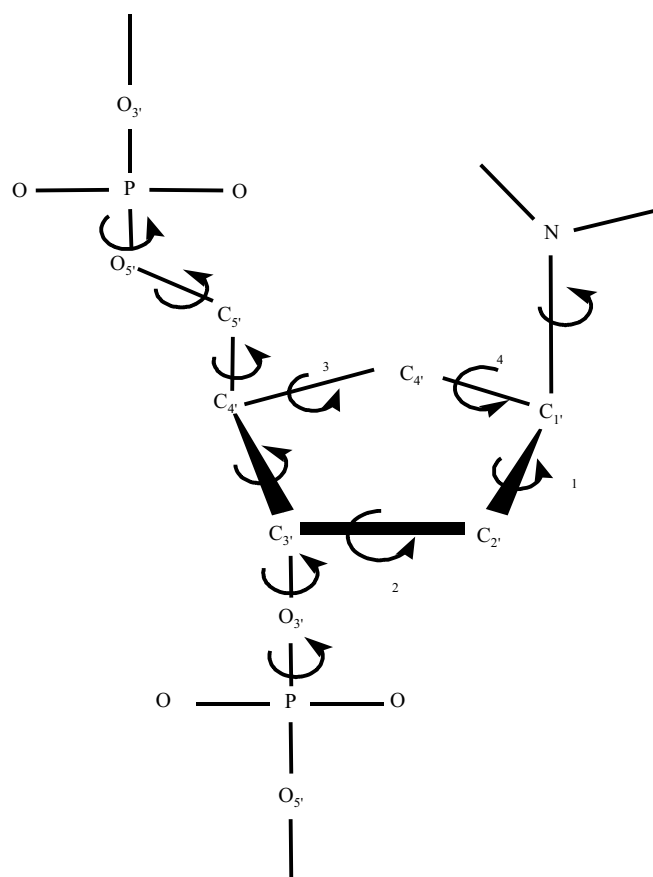


Рис. 4. Система нумерации атомов и определение торсионных углов [43]

) и $C3'O3'-PO5'$ (угол τ). Однако оказалось, что если угол τ существенно отличается для динуклеотидных шагов (311° – 170°), то угол ϕ изменяется в пределах g^- -конформации (319° – 280°) (табл. 2) [64].

Различными авторами предлагались комбинации двух углов, предположительно характерные для одной из форм двойной спирали. У В-ДНК значимые корреляции обнаружены для пар τ^- , τ^- , τ^- , τ^- , τ^- и τ^- (анализ РСА структуры додекамера $d(CGCGAATTCGCG)_2$) [64], у А-ДНК – для пар τ^- , τ^- , τ^- , τ^- , τ^- , τ^- , τ^- и τ^- (анализ РСА структуры тетрамера $d(CCGG)_2$) [53].

Так, выявлено, что значения пары углов τ и ϕ коррелируют с конформацией сахара и могут быть рекомендованы в качестве критериев А- или В-ДНК [65]. Эти результаты были дополнены при анализе достаточно большой выборки кристаллических структур и при выполнении молекулярно-динамического моделирования [66, 67].

Подтипы В- и А-форм ДНК. Как следует из результатов, представленных в табл. 2, углы и сахарофосфатного остова у А- и В-форм отличаются незначительно, оставаясь в t^- и g^+ -конформациях соответственно. При этом большая варибельность зафиксирована для угла ϕ ($PO5'-C5'C4'$), значение которого коррелирует с величинами углов τ и ϕ вдоль цепи. Угол ϕ , связанный с конформацией сахаров, проявляет наибольшую изменчивость, а пара углов τ и ϕ варьирует в рамках двух дискретных состояний: (t^-, g^-) или (g^-, t^-) . Именно по наличию двух конформаций у пары углов τ и ϕ введено представление о существовании двух подтипов В-формы ДНК: VI (τ^- ; $\phi^- = t^-, g^-$) и VII (τ^- ; $\phi^- = g^-, t^-$).

Подтип VI соответствует классической В-форме ДНК [68] и характеризуется упаковкой сахара $C2'$ -эндо с углом ϕ^- 135° , g^- -конформациями торсионных

Таблица 3
Средние значения торсионных углов для подтипов В- и А-форм ДНК [38]

Подтип ДНК	Угол, град						
ВІ	299	179	48	133	187	263	250
ВІІ	293	143	46	143	251	168	278
АІ	295	173	54	82	206	285	200
АІІ	146	192	183	85	197	289	203

онных углов и $+1$ (значение 260 ниже, чем у А-ДНК), а также значениями τ , типичными для В-ДНК ($\tau < 260$) (табл. 3).

Конформации ВІ и ВІІ отличаются положением фосфатных групп по отношению к желобкам двойной спирали ДНК. У подтипа ВІ фосфат расположен практически симметрично относительно обоих желобков, в то время как у подтипа ВІІ фосфат развернут по направлению к малому желобку (рис. 5, а, б).

Переход между конформациями ВІ и ВІІ происходит в результате одновременного изменения двух торсионных углов τ и ϕ . Поэтому подтипы В-формы ДНК можно описать разностью $\tau - \phi$: -90 у ВІ-ДНК и $+90$ у ВІІ-ДНК [67]. Изменяются и торсионные углы τ , $\phi + 1$ и $\phi + 1$, но эти перестройки обычно взаимокompенсиремы.

Равновесие ВІ и ВІІ чувствительно к нуклеотидному составу и последовательности нуклеотидов [70, 71]. Конформация ВІ чаще наблюдается у шагов пиримидин (R)–пиримидин (R) и пурин (Y)–пурин (Y) и – реже у комбинированных шагов YR и RY. С другой стороны, комбинированные шаги предпочтительны для подтипа ВІІ, в частности, для шага YR (табл. 4).

Два или более конформеров ВІІ редко следуют друг за другом, поскольку конформация ВІІ сопровождается локальным и глобальным искажением структуры ДНК: у тетрануклеотида, имеющего все четыре фосфатные группы ВІІ-типа, зафиксирован изгиб, аналогичный наблюдаемому в комплексах с белками [71]. То есть шаги ВІІ–ВІІ требуют стабилизации внешними силами, например, кристаллической упаковкой или взаимодействиями с белком.

Конформация фосфатной группы, отвечающая подтипу ВІІ, влияет на спиральные параметры оснований [71]: для нее обнаружены только отрицательные значения roll и большие значения twist .

Общие значения x -displacement чувствительны к количеству динуклеотидных шагов ВІІ в структуре фрагмента, имеющего классическую В-форму. При $\sim 20\%$ -м составе ВІІ-шагов x -displacement положительно, т. е. основания смещены в большой желобок, тогда как у В-формы среднее значение x -displacement равно $-1,5$ С (табл. 1). По ширине желобков ВІІ-ДНК незначительно отличается от ВІ-ДНК, можно лишь отметить тенденцию к раскрытию большого желобка [68].

Подобно В-форме ДНК А-форма также имеет два подтипа: АІ, или классическая А-форма, и АІІ. Впервые альтернативная конформация АІІ обнаружена для центрального динуклеотидного шага С–G у кристаллической структуры дуплекса $d(\text{CCCCGGGG})_2$ [72]. Конформации углов τ , ϕ , сахарафосфатного остова этого шага соответствуют t -конформациям, локальный twist значительно меньше (25) по сравнению с его средним значением для А-формы ($33,5$).

Средние величины всех торсионных углов для подтипов АІ и АІІ представлены в табл. 3. У различных фрагментов ДНК, имеющих А-форму двойной спирали, разброс значений (относительно небольшой) зафиксирован только для трех из семи торсионных углов сахарафосфатного остова. Это углы τ , ϕ и в меньшей степени ϕ . Поэтому критериями отнесения фрагмента ДНК к одному из двух подтипов А-формы (АІ или АІІ) являются значения торсионных углов $(\text{O}3'\text{P}-\text{O}5'\text{C}5')$ и $(\text{O}5'\text{C}5'-\text{C}4'\text{C}3')$. Таким образом, две конформации А-ДНК различаются ориентацией сахаров относительно связей $\text{P}-\text{O}5'-\text{C}5'-\text{C}4'$ [38].

Для подтипа АІ характерна g^-/g^+ -конформация торсионных углов τ/ϕ , а для АІІ значения торсионных углов τ и ϕ находятся в t -области, что обуславливает практически планарное расположение атомов $\text{O}3'-\text{P}-\text{O}5'-\text{C}5'-\text{C}4'-\text{C}3'$ 3'-концевых нуклеотидов, легко принимаемое пуринами и хуже – пиримидинами. Такие величины τ и ϕ могут образоваться из классической А-формы, у которой $\tau/\phi = 300/60$, при вращении вокруг соответствующих связей по типу движения коленвала («crankshaft»), эффе́ктив-

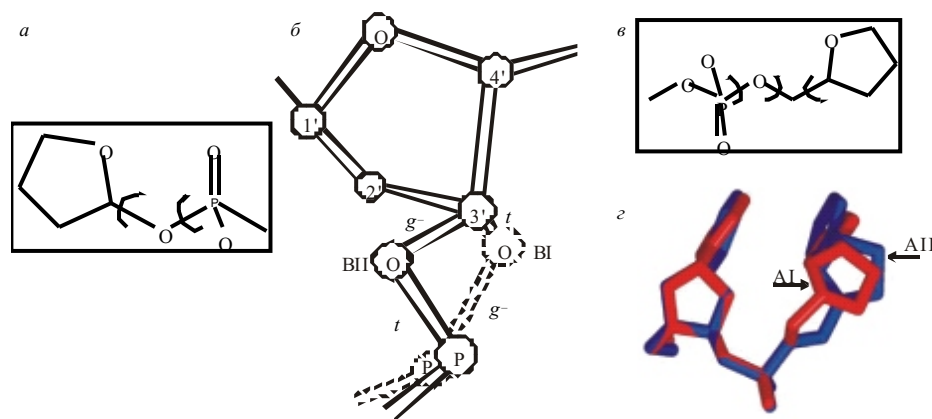


Рис. 5. Диаграмма двух основных конформаций В-ДНК: а – подтипы VI и VII различаются ориентацией относительно С3'О3'-О5'Р-связи, определяемой торсионными углами и [61]; б – VI (пунктир) – углы, имеют (t, g⁻)-конформации; VII – углы, имеют (g⁻, t)-конформации соответственно [64]; в – суперпозиция подтипов А-ДНК, соответствующая скоррелированной перестройке связей в сахарофосфатном остове: подтип AI и подтип AII различаются ориентацией относительно РО5'-С5'С4'-связи, обусловленной углами τ и ϵ [61]

Таблица 4
Частота встречаемости конформаций VI, VII и AI, AII (%) для шагов RR, RY, YR и YY свободной ДНК [38]

Подтип ДНК	RR	RY	YR	YY
VI	32,94	16,17	20,29	30,59
VII	20,11	25,44	54,43	0
AI	17,14	30,71	29,64	22,5
AII	32,72	1,8	63,63	1,8

но компенсирующего переключение торсионных углов таким образом, чтобы общее направление остова практически не менялось [73, 74]. То есть при AI AII-переходе наблюдается скоррелированное изменение торсионных углов в направлении P O5' C5' C4', приводящее к относительной переориентации дезоксирибоз с сохранением положения оснований практически без изменений (рис. 5, в, г) [61].

Равновесие AI AII, так же как и VI VII, зависит от нуклеотидного состава и последовательности оснований: подтип AII чаще наблюдается у YR-последовательностей и мало представлен в последовательностях RY и YY (табл. 4) [38].

Неклассические конформации сахарофосфатного остова ДНК в сайтах связывания с белками. Согласно данным большого количества работ по кристаллографии фрагментов ДНК и белково-нуклеиновых комплексов, накопленных к настоящему времени, количество нуклеотидов с неклассическими конформациями сахарофосфатного

остова у ДНК в составе комплексов с белками значительно превышает содержание таких нуклеотидов в свободной ДНК. Так, например, частота встречаемости альтернативных конформаций торсионного угла τ у ДНК, взаимодействующей с белком, увеличивается в ~5 раз по сравнению со свободной В-ДНК [75, 76].

При этом для А- и В-форм, а также VI- и VII-подтипов в свободной и связанной с белком ДНК различаются не только конформации сахарофосфатного остова, но и значения спиральных параметров roll, twist и tilt (табл. 5).

Далее приведены несколько характерных примеров комплексов ДНК с белками, где присутствуют нуклеотиды с неклассическими конформациями сахарофосфатного остова и где эти нуклеотиды могут использоваться в процессе узнавания ДНК белком.

Переход в альтернативную конформацию AII центрального динуклеотидного шага C-G дуплекса d(CCCCGGG)₂ может быть использован как сигнал для узнавания белком «своего» сайта связывания, например, рестриктазой MspI, которая разрезает именно фрагмент CCGG независимо от нуклеотидного состава соседних последовательностей [72].

Белок BPV-1 E2 узнает последовательность ДНК (гексамер d(GACGTC)₂) по изгибу в малый желобок и по VII-конформации центрального C-G шага [77]. Для комплекса гетеродимерного ядерного рецептора насекомых, состоящего из экдизонового рецептора (EcR) и ультраспиракла (USP) (PDB

Таблица 5

Средние значения спиральных параметров А- и В-ДНК [69] и динуклеотидных шагов с VI- и/или VII-конформациями [71]

Форма ДНК	Twist, град	Rise, С	Roll, град	Tilt, град
А-ДНК	31,8	2,9	1,2	-0,2
Свободная В-ДНК	34,9	3,4	2,8	0,6
Связанная В-ДНК	32,1	3,4	-	-
Свободная В-ДНК				
VI/VI	34,3	3,3	3,9	1,1
VI/VII	37,8	3,4	-3,9	0,4
VII/VII	46,8	3,4	-7,7	-1,9
Связанная В-ДНК				
VI/VI	31,4	3,4	4,9	0,6
VI/VII	37,2	3,4	-2	0,7
VII/VII	44	3,5	-8,7	-0,8

индекс 1R00 [78]), в котором местом связывания является палиндромный дуплекс d(5'-AGGTC AAT GACCT-3'), обнаружено [76], что аденин в стартовой точке сайта связывания имеет А-подобную упаковку дезоксирибозы и *t*-конформацию торсионного угла τ (рис. 6). Для большинства аналогичных комплексов (а по такому же принципу идет связывание с ДНК рецепторов стероидных и нестероидных гормонов у млекопитающих) аденин в стартовой точке имеет В-подобную упаковку дезоксирибозы и g^+ -конформацию угла τ , характерную для классической В-формы ДНК [79]. Вероятно, аденин с альтернативной конформацией сахарофосфатного остова может служить сигналом при узнавании своего места связывания для белков, образующих данный высокоспецифичный комплекс.

Неклассические конформации сахарофосфатного остова широко представлены в структуре нуклеосом (в частности, нуклеосома 1KX5, [36]), где наблюдается регулярное чередование VI- и VII-конформаций, изменяющихся при прямых белково-нуклеиновых взаимодействиях к более деформированным типам В-конформеров, для которых характерны переключения торсионных углов $\tau + 1$ и $\tau - 1$ («переключенная» VI-ДНК) и наличие не-

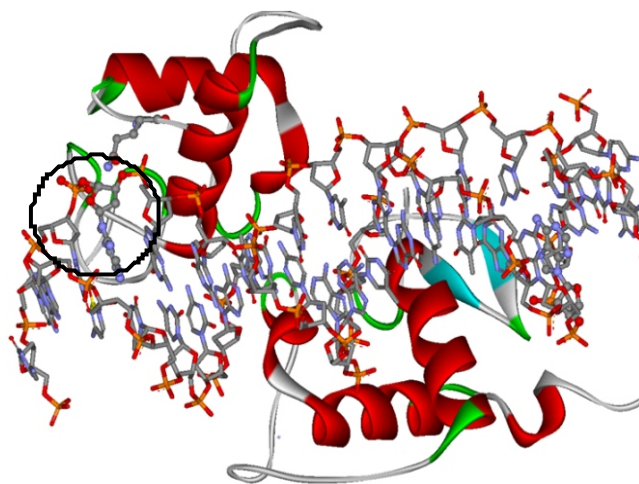


Рис. 6. А-подобная упаковка дезоксирибозы и *t*-конформация угла τ аденина в стартовой точке сайта связывания белков в комплексе гетеродимерного рецептора с дуплексом d(5'-AGGTC AAT GACCT-3') (PDB индекс 1R00) [78]

скольких нуклеотидов с существенным разбросом значений углов τ и $\tau + 1$. В данном случае можно предположить, что нуклеотиды с альтернативными конформациями сахарофосфатного остова в нуклеосоме могут быть важны не только для обеспечения оптимальных условий взаимодействия с гистонами, но и для непрямого узнавания другими белками «своих» сайтов на нуклеосомной ДНК.

В заключение можно сделать следующие обобщения. Способность двойной спирали ДНК принимать альтернативные конформации, в том числе сахарофосфатным остовом, является «внутренним» свойством, присущим определенным последовательностям ДНК. Такие конформационные перестройки могут служить потенциальными источниками проявления уникальных особенностей геометрии различных динуклеотидных шагов и/или отдельных нуклеотидов и приводить к нарушению стэкинга оснований и/или изменению площади доступной поверхности атомов, а также быть критериями узнавания участка ДНК белком. В результате изменения конформации меняются и некоторые физические свойства, зависящие от структуры, например, полярно-неполярный профиль и электростатический потенциал малого и большого желобков, что также может использоваться белками для узнавания конкретного сайта ДНК [15, 75]. Это

оказалось важним, наприклад, для белков Нох-групи [80]. Однак описання універсальних механізмів непрямого узнавання ДНК белками потребує дальніших досліджень.

O. P. Boryskina, M. Yu. Tkachenko, A. V. Shestopalova

Variability of DNA structure and protein-nucleic acid recognition

A. Usikov Institute of Radio Physics and Electronics,

NAS of Ukraine

12, Akademika Proskury Str., Kharkov, Ukraine, 61085

Summary

Revealing molecular mechanisms of sequence-specific recognition of DNA by proteins is one of the key tasks of biology. The current review presents the results of statistical analysis of the structural databases obtained by different scientific groups studying the conformational features of free and protein-bound DNA fragments that could be used for clarifying the mechanisms of protein-nucleic acid recognition. The analysis of the published data allowed us to make the following generalizations. The ability of DNA double helix to adopt alternative conformations, including the ones of sugar-phosphate backbone, is an intrinsic characteristic of certain DNA sequences. Such conformational transitions are the potential sources of formation of unique geometry of the dinucleotide steps and/or individual nucleotides and lead to alteration of base stacking and/or changes of the assessable surface area of atoms, and can be the criteria of recognition of DNA by protein as well. Changes in the physical properties that depend on the DNA structure, i. e. the polar/unpolar profile and electrostatic potential of the grooves, can also be used by protein for DNA readout.

Keywords: protein-nucleic acid recognition, variability of DNA structure, sugar-phosphate DNA backbone, alternative conformations.

O. П. Борискіна, М. Ю. Ткаченко, Г. В. Шестопалова

Поліморфізм ДНК і білково-нуклеїнове впізнавання

Резюме

Розшифрування молекулярних механізмів упізнавання білками конкретних послідовностей ДНК – одна із основних задач сучасної біології. Огляд присвячено результатам статистичного аналізу структурних баз даних, отриманих різними групами дослідників при вивченні конформаційних особливостей фрагментів вільної ДНК і ДНК у комплексах з білками. Такі дані використовують при дослідженні механізмів білково-нуклеїнового впізнавання. Аналіз літературних джерел дозволив зробити наступні узагальнення. Здатність подвійної спіралі ДНК набувати альтернативних конформацій, у тому числі сахарофосфатним остовом, є «внутрішньою» властивістю, яка притаманна визначеним послідовностям ДНК. Подібні конформаційні перебудови можуть слугувати потенційним джерелом прояву унікальних особливостей геометрії різних динуклеотидних фрагментів і/або окремих нуклеотидів та призводити до порушення стекингу основ і/або змін площ доступної поверхні атомів, а також бути критеріями впізнавання білками специфічних послідовностей ДНК. Зміни фізичних власти-

востей, які залежать від структури ДНК, серед яких полярно-неполярний профіль і електростатичний потенціал борозенок, також можуть використовуватися білками для впізнавання кон-кретного сайту ДНК.

Ключові слова: білково-нуклеїнове впізнавання, поліморфізм ДНК, сахарофосфатний остов ДНК, альтернативні конформації.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Gromiha M. M., Siebers J. G., Selvaraj S., Kono H., Sarai A. Intermolecular and intramolecular readout mechanisms in protein-DNA recognition // *J. Mol. Biol.*–2004.–**337**, N 1.–P. 285–294.
2. Steitz T. A. Structural studies of protein-nucleic acid interaction: the sources of sequence-specific binding // *Q. Rev. Biophys.*–1990.–**23**, N 3.–P. 205–280.
3. Marathe A., Karandur D., Bansal M. Small local variations in B-form DNA lead to a large variety of global geometries which can accommodate most DNA-binding protein motifs // *BMC Struct. Biol.*–2009.–**9**.–P. 24.
4. Kono H., Sarai A. Structure-based prediction of DNA target sites by regulatory proteins // *PROTEINS: Structure, Function, and Genetics.*–1999.– **35**, N 1.–P. 114–131.
5. Bernstein F. C., Koetzle T. F., Williams G. J., Meyer E. F. Jr., Brice M. D., Rodgers J. R., Kennard O., Shimanouchi T., Tasumi M. The Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures // *J. Mol. Biol.*–1977.–**112**, N 3.–P. 535–542.
6. Sarai A., Kono H. Protein-DNA recognition patterns and predictions // *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*–2005.–**34**.–P. 379–398.
7. Wang A. H., Quigley G. J., Kolpak F. J., Crawford J. L., van Boom J. H., van der Marel G. A., Rich A. Molecular structure of a lefthanded double helical DNA fragment at atomic resolution // *Nature.*–1979.–**282**, N 5740.–P. 680–686.
8. Shakked Z., Rabinovich D., Kennard O., Cruse W. B., Salisbury S. A., Viswamitra M. A. Sequence-dependent conformation of an A-DNA double helix. The crystal structure of the octamer d(G-G-T-A-T-A-C-C) // *J. Mol. Biol.*–1983.–**166**, N 2.–P. 183–201.
9. Wing R., Drew H., Takano T., Broka C., Tanaka S., Itakura K., Dickerson R. E. Crystal structure analysis of a complete turn of B-DNA // *Nature.*–1980.–**287**, N 5784.–P. 755–758.
10. Dickerson R. E., Drew H. R. Structure of a B-DNA dodecamer. II. Influence of base sequence on helix structure // *J. Mol. Biol.*–1981.–**149**, N 4.–P. 761–786.
11. Dickerson R. E. What do we really know about B-DNA? // *Structure and methods DNA and RNA: Proceedings of the Sixth Conversation in Biomolecular Stereodynamics* / Eds R. H. Sarma, M. H. Sarma.–New York: Adenine press, 1990.–Vol. 3.–P. 1–38.
12. Drew H. R., Dickerson R. E. Structure of a B-DNA dodecamer. III. Geometry of hydration // *J. Mol. Biol.*–1981.–**151**, N 3.–P. 535–556.
13. Kopka M. L., Fratini A. V., Drew H. R., Dickerson R. E. Ordered water structure of a B-DNA dodecamer. A quantitative study // *J. Mol. Biol.*–1983.–**163**, N 1.–P. 129–146.

14. Jones S., van Heyningen P., Berman H. M., Thornton J. M. Protein-DNA interactions: A structural analysis // *J. Mol. Biol.*—1999.—**287**, N 5.—P. 877–896.
15. Luscombe N. M., Laskowski R. A., Thornton J. M. Amino acids-base interaction: a three-dimensional analysis of protein-DNA interactions at an atomic level // *Nucl. Acids Res.*—2001.—**29**, N 13.—P. 2860–2874.
16. Ahmad S., Gromiha M. M., Sarai A. Analysis and prediction of DNA-binding proteins and their binding residues based on composition, sequence and structural information // *Bioinformatics.*—2004.—**20**, N 4.—P. 477–486.
17. Berman H. M. The Protein Data Bank: a historical perspective // *Acta Crystallogr. A.*—2008.—**64**, pt 1.—P. 88–95.
18. Berman H. M., Olson W. K., Beveridge D. L., Westbrook J., Gelbin A., Demeny T., Hsieh S. H., Srinivasan A. R., Schneider B. The nucleic acid database. A comprehensive relational database of three-dimensional structures of nucleic acids // *Biophys. J.*—1992.—**63**, N 3.—P. 751–759.
19. Reddy C. K., Das A., Jayaram B. Do water molecules mediate protein-DNA recognition? // *J. Mol. Biol.*—2001.—**314**, N 3.—P. 619–632.
20. Ahmad S., Keskin O., Sarai A., Nussinov R. Protein-DNA interactions: structural, thermodynamic and clustering patterns of conserved residues in DNA-binding proteins // *Nucl. Acids Res.*—2008.—**36**, N 18.—P. 5922–5932.
21. Wellenzohn B., Flader W., Winger R. H., Hallbrucker A., Mayer E., Liedl K. R. Complex of B-DNA with polyamides freezes DNA backbone flexibility // *J. Am. Chem. Soc.*—2001.—**123**, N 21.—P. 5044–5049.
22. Wellenzohn B., Flader W., Winger R. H., Hallbrucker A., Mayer E., Liedl K. R. Indirect readout of the trp-repressor-operator complex by B-DNA's backbone conformation transitions // *Biochemistry.*—2004.—**41**, N 12.—P. 4088–4095.
23. Hartmann B., Sullivan M. R., Harris L. F. Operator recognition by the phage 434 cI repressor: MD simulations of free and bound 50-bp DNA reveal important differences between the OR1 and OR2 sites // *Biopolymers.*—2003.—**68**, N 2.—P. 250–264.
24. Rohs R., West S. M., Liu P., Honig B. Nuance in the double-helix and its role in protein-DNA recognition // *Curr. Opin. Struct. Biol.*—2009.—**19**, N 2.—P. 171–177.
25. Pabo C. O., Nekudova L. Geometric analysis and comparison of protein-DNA interfaces: why is there no simple code for recognition // *J. Mol. Biol.*—2000.—**301**, N 3.—P. 597–624.
26. Lankas F., Sponer J., Langowski J., Cheatham T. E. 3rd. DNA basepair step deformability inferred from molecular dynamics simulations // *Biophys. J.*—2003.—**85**, N 5.—P. 2872–2883.
27. Dickerson R. E. DNA bending: the prevalence of kinkiness and the virtues of normality // *Nucl. Acids Res.*—1998.—**26**, N 8.—P. 1906–1926.
28. Aeling K. A., Opel M. L., Steffen N. R., Tretyachenko-Ladokhina V., Hatfield G. W., Lathrop R. H., Senear D. F. Indirect recognition in sequence-specific DNA binding by *E. coli* integration host factor: the role of DNA deformation energy // *J. Biol. Chem.*—2006.—**281**, N 51.—P. 39236–39248.
29. Ahmad S., Sarai A. Moment-based prediction of DNA-binding proteins // *J. Mol. Biol.*—2004.—**341**, N 1.—P. 65–71.
30. Nadassy K., Wodak S. J., Janin J. Structural features of protein-nucleic acid recognition sites // *Biochemistry.*—1999.—**38**, N 7.—P. 1999–2017.
31. Matthew J. B., Ohlendorf D. H. Electrostatic deformation of DNA by a DNA-binding protein // *J. Biol. Chem.*—1985.—**260**, N 10.—P. 5860–5862.
32. Lejeune D., Delsaux N., Charlotiaux B., Thomas A., Brasseur R. Protein-nucleic acid recognition: statistical analysis of atomic interactions and influence of DNA structure // *Proteins.*—2005.—**61**, N 2.—P. 258–271.
33. Mandel-Gutfreund Y., Schueler O., Margalit H. Comprehensive analysis of hydrogen bonds in regulatory protein-DNA complexes: in search of common principles // *J. Mol. Biol.*—1995.—**253**, N 2.—P. 370–382.
34. Mandel-Gutfreund Y., Margalit H., Jernigan R. L., Zhurkin V. B. A role for CH...O interactions in protein-DNA recognition // *J. Mol. Biol.*—1998.—**277**, N 5.—P. 1129–1140.
35. Gromiha M. M., Santhosh C., Ahmad S. Structural analysis of cation- π interactions in DNA binding proteins // *Int. J. Biol. Macromol.*—2004.—**34**, N 3.—P. 203–211.
36. Davey C. A., Sargent D. F., Luger K., Maeder A. W., Richmond T. J. Solvent mediated interactions in the structure of the nucleosome core particle at 1.9 Å resolution // *J. Mol. Biol.*—2002.—**319**, N 5.—P. 1097–1113.
37. Prabakaran P., Siebers J. G., Ahmad S., Gromiha M. M., Singarayan M. G., Sarai A. Classification of protein-DNA complexes based on structural descriptors // *Structure.*—2006.—**14**, N 9.—P. 1355–1367.
38. Svozil D., Kalina J., Omelka M., Schneider B. DNA conformations and their sequence preferences // *Nucl. Acids Res.*—2008.—**36**, N 11.—P. 3690–3706.
39. Schultz S. C., Shields G. C., Steitz T. A. Crystal structure of a CAP-DNA complex: the DNA is bent by 90 degrees // *Science.*—1991.—**253**, N 5023.—P. 1001–1007.
40. Luger K., Mader A. W., Richmond R. K., Sargent D. F., Richmond T. J. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution // *Nature.*—1997.—**389**, N 6648.—P. 251–260.
41. Matthews B. W. No code for recognition // *Nature.*—1988.—**335**, N 6188.—P. 294–295.
42. Seeman N. C., Rosenberg J. M., Rich A. Sequence specific recognition of double helical nucleic acids by proteins // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1976.—**73**, N 3.—P. 804–808.
43. Saenger W. Principles of nucleic acids structure.—M.: Mir, 1987.—583 p.
44. Arnott S., Hukins D. W. Refinement of the structure of B-DNA and implications for the analysis of X-ray diffraction data from fibers of biopolymers // *J. Mol. Biol.*—1973.—**81**, N 2.—P. 93–105.
45. Chandrasekaran R., Wang M., He R.-G., Puigianer L. G., Byler M. A., Milliane R. P., Arnott S. A re-examination of the crystal structure of A-DNA using fiber diffraction data // *J. Biomol. Struct. Dyn.*—1986.—**6**, N 6.—P. 1189–1202.
46. Arnott S., Hukins D. W. Optimised parameters for A-DNA and B-DNA // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—1972.—**47**, N 6.—P. 1504–1509.
47. Dickerson R. E. Definitions and nomenclature of nucleic acid structure components // *Nucl. Acids Res.*—1989.—**17**, N 5.—P. 1797–1803.
48. Sinden R. R. DNA structure and function.—New York: Acad. press, 1994.—398 p.
49. Rich A., Norheim A., Wang A. H. J. The chemistry and biology of left-handed Z-DNA // *Ann. Rev. Biochem.*—1984.—**53**.—P. 791–846.

50. Lu X.-J., Shakked Z., Olson W. K. A-form conformational motifs in ligand-bound DNA structures // *J. Mol. Biol.*—2000.—**300**, N 4.—P. 819–840.
51. van Dam L., Levitt M. H. BI Nucleotides in the B and C forms of natural-sequence polymeric DNA: a new model for the C form of DNA // *J. Mol. Biol.*—2000.—**304**, N 4.—P. 541–561.
52. Tolstorukov M. Y., Jernigan R. L., Zhurkin V. B. Protein-DNA hydrophobic recognition in the minor groove is facilitated by sugar switching // *J. Mol. Biol.*—2004.—**337**, N 1.—P. 65–76.
53. Conner B. N., Yun C., Dickerson J. L., Dickerson R. E. Helix geometry and hydration in an A-DNA tetramer: IC-C-G-G // *J. Mol. Biol.*—1984.—**174**, N 4.—P. 663–695.
54. Dickerson R. E. Base sequence and helix structure variation in B and A DNA // *J. Mol. Biol.*—1983.—**166**, N 3.—P. 419–441.
55. Bhattacharyya D., Bansal M. Groove width and depth of B-DNA structures depend on local variation in slide // *J. Biomol. Struct. Dyn.*—1992.—**10**, N 1.—P. 213–226.
56. Dickerson R. E., Ng H. L. DNA structure from A to B // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2001.—**98**, N 13.—P. 6986–6988.
57. Bingman C., Li X., Zon G., Sundaralingam M. Crystal and molecular structure of d(GTGCG CAC): investigation of the effects of base sequence on the conformation of octamer duplexes // *Biochemistry.*—1992.—**31**, N 51.—P. 12803–12812.
58. Olson W. K., Bansal M., Burley S. K., Dickerson R. E., Gerstein M., Harvey S. C., Heinemann U., Lu X. J., Neidle S., Shakked Z., Sklenar H., Suzuki M., Tung C. S., Westhof E., Wolberger C., Berman H. M. A standard reference frame for the description of nucleic acid base-pair geometry // *J. Mol. Biol.*—2001.—**313**, N 1.—P. 229–233.
59. Gorin A. A., Zhurkin V. B., Olson W. K. B-DNA Twisting correlates with base-pair morphology // *J. Mol. Biol.*—1995.—**247**, N 1.—P. 34–48.
60. Lu X., Olson W. K. 3DNA: software package for the analysis, rebuilding and visualization of three-dimensional nucleic acid structure // *Nucl. Acids Res.*—2003.—**31**, N 17.—P. 5108–5121.
61. Sims G. E., Kim S.-H. Global mapping of nucleic acid conformational space: dinucleoside monophosphate conformations and transition pathways among conformational classes // *Nucl. Acids Res.*—2003.—**31**, N 19.—P. 5607–5616.
62. Wenz C., Jeltsch A., Pingoud A. Probing the indirect readout of the restriction enzyme EcoRV mutational analysis of contacts to the DNA backbone // *J. Biol. Chem.*—1996.—**271**, N 10.—P. 5565–5573.
63. Zhang Y., Zhiqun X., Hegde R. S., Shakked Z., Crothers D. M. Predicting indirect readout effects in protein-DNA interactions // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2004.—**101**, N 22.—P. 8337–8341.
64. Schneider B., Neidle S., Berman H. M. Conformations of the sugar-phosphate backbone in helical DNA crystal structures // *Biopolymers.*—1997.—**42**, N 1.—P. 113–124.
65. Fratini A. V., Kopka M. L., Drew H. R., Dickerson R. E. Reversible bending and helix geometry in a B-DNA dodecamer: CGCGAATTBrCGCG* // *J. Biol. Chem.*—1982.—**257**, N 24.—P. 14686–14707.
66. Varnai P., Djuranovic D., Lavery R., Hartmann B. - transitions in the B-DNA backbone // *Nucl. Acids Res.*—2002.—**30**, N 24.—P. 5398–5406.
67. Dixit S. B., Beveridge D. L., Case D. A., Cheatham T. E. 3rd, Giudice E., Lankas F., Lavery R., Maddocks J. H., Osman R., Sklenar H., Thayer K. M., Varnai P. Molecular dynamics simulations of the 136 unique tetranucleotide sequences of DNA oligonucleotides. II: sequence context effects on the dynamical structures of the 10 unique dinucleotide steps // *Biophys. J.*—2005.—**89**, N 6.—P. 3721–3740.
68. Grzeskowiak K., Yanagi K., Prive G. G., Dickerson R. E. The structure of B-helical C-G-A-T-C-G-A-T-C-G and comparison with C-C-A-A-C-G-T-T-G-G. The effect of base pair reversals // *J. Biol. Chem.*—1991.—**266**, N 14.—P. 8861–8883.
69. Hartmann B., Piazzola D., Lavery R. BI-BII transitions in B-DNA // *Nucl. Acids Res.*—1993.—**21**, N 3.—P. 561–568.
70. Bertrand H., Ha-Duong T., Femandjian S., Hartmann B. Flexibility of the B-DNA backbone: effects of local and neighbouring sequences on pyrimidine-purine steps // *Nucl. Acids Res.*—1998.—**26**, N 5.—P. 1261–1267.
71. Djuranovic D., Hartmann B. Conformational characteristics and correlations in crystal structures of nucleic acid oligonucleotides: evidence for sub-states // *J. Biomol. Struct. Dyn.*—2003.—**20**, N 6.—P. 771–788.
72. Haran T. E., Shakked Z., Wang A. H., Rich A. The crystal structure of d(CCCCGGGG): a new A-form variant with an extended backbone conformation // *J. Biomol. Struct. Dyn.*—1987.—**2**, N 2.—P. 199–217.
73. Wang A. H.-J., Fujii S., van Boom J. H., Rich A. Molecular structure of the octamer d(G-G-C-C-G-G-C-C): modified A-DNA // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1982.—**79**, N 13.—P. 3968–3972.
74. Shakked Z., Rabinovich D., Kennard O., Cruse W. B. T., Salisbury S. A., Viswamitra M. A. Sequence-dependent conformation of an A-DNA double helix. The crystal structure of the octamer d(G-G-T-A-T-A-C-C) // *J. Mol. Biol.*—1983.—**166**, N 2.—P. 183–201.
75. Tkachenko M. Y., Boryskina O. P., Shestopalova A. V., Tolstorukov M. Y. ProtNA-ASA: Protein-nucleic acid structural database with information on accessible surface area // *Int. J. Quant. Chem.*—2010.—**110**, N 1.—P. 230–232.
76. Boryskina O. P., Tkachenko M. Y., Shestopalova A. V., Tolstorukov M. Y. DNA accessible surface area and indirect protein-DNA recognition: study by bioinformatical approach: Proc. 7th EBSA Eur. Biophys. Congr. (Genova, Italy, July 11–15 2009) // *Eur. Biophys. J.*—2009.—**38** (Suppl. 1).—P. S62.
77. Rozenberg H., Rabinovich D., Frolow F., Hegde R. S., Shakked Z. Structural code for DNA recognition revealed in crystal structures of papillomavirus E2-DNA targets // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1998.—**95**, N 26.—P. 5194–5199.
78. Devarakonda S., Harp J. M., Kim Y., Ozyhar A., Rastinejad F. Structure of the heterodimeric ecdysone receptor DNA-binding complex // *EMBO J.*—2003.—**22**, N 21.—P. 5827–5840.
79. Sierk M. L., Zhao Q., Rastinejad F. DNA deformability as a recognition feature in the reverb response element // *Biochemistry.*—2001.—**40**, N 43.—P. 12833–12843.
80. Joshi R., Passner J. M., Rohs R., Jain R., Sosinsky A., Crickmore M. A., Jacob V., Aggarwal A. K., Honig B., Mann R. S. Functional specificity of a Hox protein mediated by the recognition of minor groove structure // *Cell.*—2007.—**131**, N 3.—P. 530–543.