

СТРУКТУРА МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

УДК 548

О ПЕРЕМЕЩЕНИЯХ ДНК ПОД ДЕЙСТВИЕМ ФЕРМЕНТОВ
РАЗНЫХ ТИПОВ. II© 2019 г. С. А. Пикин^{1,*}, Е. С. Пикина²¹ Институт кристаллографии им. А.В. Шубникова ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН, Москва, Россия² Институт проблем нефти и газа РАН, Москва, Россия

*E-mail: pikin@crys.ras.ru

Поступила в редакцию 10.04.2018 г.

После доработки 10.04.2018 г.

Принята к публикации 25.05.2018 г.

В первой части работы было показано, как структура и функционирование ферментов могут быть описаны в рамках формализма обобщенных сил и токов. Во второй части рассмотрены управляющие силы в энзимах II типа, транслокация ДНК в хеликазах.

DOI: 10.1134/S002347611901020X

УПРАВЛЯЮЩИЕ СИЛЫ
В ЭНЗИМАХ II ТИПА

С помощью обобщенных сил и токов в [1–23] описаны структура и функционирование ферментов, влияющих на линейные движения и вращения молекул ДНК. Для всех типов ферментов применимы следующие кинетические уравнения:

$$\begin{aligned} \mathbf{v} &= \eta \mathbf{F} + \mathbf{v}'(\mathbf{n} \times \mathbf{N}) + \mathbf{k}\Delta, \\ u &= -\mathbf{kF} - \mathbf{wN} + \lambda\Delta, \end{aligned} \quad (1)$$

$$\mathbf{g} = \mathbf{v}'(\mathbf{n} \times \mathbf{F})/V + \gamma \mathbf{N} + \mathbf{w}\Delta/V,$$

где \mathbf{n} – директор, компоненты директора $\mathbf{n} = \mathbf{n}_{\parallel} + \mathbf{n}_{\perp}$ ($\mathbf{n}^2 = 1$) приближенно удовлетворяют соотношениям $n_{\perp}^2 = n_x^2 + n_y^2 \approx \theta^2$, $n_{\parallel}^2 \approx n_z^2 \approx 1$ [24]; u – средняя скорость потребления топлива; \mathbf{g} – механическая сила, приложенная к мотору; \mathbf{v} – линейная скорость перемещения ДНК; \mathbf{F} – линейная сила; \mathbf{N} – скорость механического движения ротора; Δ – мера изменения свободной энергии в молекуле аденозинтрифосфата (АТФ). В уравнениях (1) введены также следующие обозначения: γ – вращательная вязкость для цепи ДНК внутри энзима, η – линейная подвижность цепи, \mathbf{v}' – константа хиральности для конструкции белок–ДНК, коэффициенты η , λ и γ положительны, V – объем комплекса энзим–ДНК, \mathbf{k} и \mathbf{w} – векторные кинетические коэффициенты. Величины \mathbf{F}/V и Δ/V отнесены к единице объема. Электрический диполь \mathbf{P}_{γ} (поляризация γ -субъединицы молекулы АТФ) в плоскости биомембраны [24]:

$$\mathbf{P}_{\gamma} = \mu \boldsymbol{\xi}, \quad \xi_x = n_z n_y, \quad \xi_y = -n_z n_x, \quad (2)$$

где $\boldsymbol{\xi}$ – вектор, задающий направление поляризации γ -субъединицы молекулы АТФ; μ – “пъезо-

модуль”, θ – малый угол отклонения n_{\perp} директора \mathbf{n} от нормали z к мембране ($n_{\perp} \approx \theta$).

В первой части работы основное внимание было уделено ферментам рестрикции-модификации типа I и III [24], в которых каталитические реакции происходят главным образом с участием “топливных” молекул АТФ. Многочисленные эксперименты с ферментами II типа [25–30] указывают на большой вклад электростатических взаимодействий между белком энзима и фосфатными группами ДНК. Во всех процессах весьма важна роль ионов Mg^{2+} , так как эти ионы, возможно, необходимы для специфического связывания ДНК и существенны для катализа, управляемого электростатическими взаимодействиями. Характеристики этих ферментов отражают следующие особенности: изгиб [28] и, возможно, закрутку (твист) основной цепи ДНК, т.е. ориентационную деформацию хиральной цепи ДНК; каталитические процессы [25–27], индуцирующие конформационные изменения в хиральном комплексе энзим–ДНК; трение между движущимся ферментом и ДНК, остающейся в покое [29, 30].

Эндонуклеазы рестрикции II типа действуют без использования источников энергии типа гидролиза молекул АТФ. После остановки энзима наблюдается явление дробления цепи ДНК. Можно ожидать, что *поперечное* электрическое поле \mathbf{E}_{\perp} (перпендикулярное оси цепи ДНК) и полярный вектор \mathbf{p}_0 в энзимах типа II индуцируются, например, благодаря остаткам ароматических и гидрофобных аминокислот, которые имеются в активных местах энзимов и у оснований ДНК, а

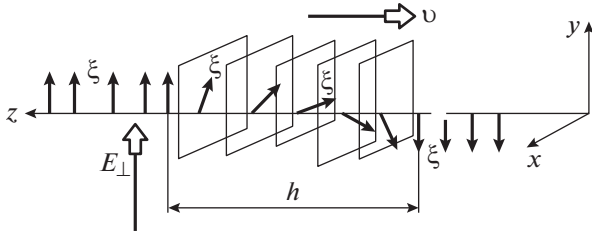


Рис. 1. Движение кинка в сильном поперечном электрическом поле. Показаны ширина кинка h и его скорость v_z ; геликоидальные повороты псевдовектора ξ , который в плоскости xy ведет себя как истинный вектор.

также благодаря упоминавшемуся присутствию ионов Mg^{2+} и Mn^{2+} .

Здесь разница Δ есть мера изменения свободной энергии комплекса энзим–ДНК в ходе каталитического процесса, управляемого электростатическими взаимодействиями. Этот процесс аналогичен ферментным реакциям, управляемым АТФ в ходе последовательных циклов в субъединицах β ионных насосов F_0F_1 -АТФ. Таким образом, можно полагать, что величины Δ и E_{\perp} взаимосвязаны.

Полость энзима, в которой помещается ДНК, подвергается различным конформационным изменениям благодаря каталитическим реакциям, индуцирующим указанные деформации ДНК. Это явление позволяет вектору ξ , модуль которого пропорционален θ , возникать кооперативно, и такие отклонения закручиваются благодаря хиральным свойствам комплекса белок–ДНК. Взаимодействие поляризации электрического диполя P_{γ} с поперечным полем E_{\perp} приводит к движению так называемого кинка [31] вдоль оси z , если нет каких-либо препятствий. Кинк (перегиб) имеет определенную ширину h в пространственном распределении азимутального угла отклонения поляризации $\mu\xi$ – угла поворота $\varphi(z, t)$ вектора $\mu\xi$ в плоскости xy . Эта закрутка, показанная на рис. 1, описывается уравнением [31]:

$$\varphi(z, t) = \arctan \left[\operatorname{sh}^{-1} \left(\pm \frac{z}{h} + \frac{\mu E \theta}{\gamma} t \right) \right]. \quad (3)$$

Движение кинка происходит в бесконечной цепочке полярных векторов $\mu\xi$ с постоянной скоростью

$$v_z = \pm \frac{h\mu E_{\perp} \theta}{\gamma}. \quad (4)$$

При этом линейном движении энзим должен производить отрицательную механическую работу $v F_{\parallel} = v_z F_z < 0$. Из уравнений (1) следует, как показано в [24], что

$$\begin{aligned} \gamma \Omega_z &\approx v' F_z / V + a v'' \theta n_z \Delta / V, \\ v_z &\approx \eta F_z + a n_z \theta \Delta, \end{aligned} \quad (5)$$

где a – скалярный коэффициент, v' и v'' – хиральные кинетические коэффициенты. Отрицательная механическая работа производится при этом линейном движении, если

$$\eta F_z^2 + k_z F_z \Delta \leq 0. \quad (6)$$

Таким образом, энзим-мотор генерирует линейное движение вдоль цепи ДНК, если векторы $k\Delta$ и F имеют противоположные направления, а сила F_z достаточно мала. Скорость $v_z = 0$, когда, согласно (5), эта сила имеет критическое значение

$$F_{cr} \approx |a| \theta \Delta / \eta. \quad (7)$$

Скорость каталитического процесса, согласно уравнениям (5), приблизительно равна

$$u = \lambda \Delta + |a| F_z n_z \theta, \quad (8)$$

т.е. КПД мотора Ξ равен

$$\Xi = -\frac{v_z F}{u \Delta} \approx \frac{F (|c| \theta \Delta - \eta F)}{\Delta (\lambda \Delta + |c| F \theta)}. \quad (9)$$

Экспериментально наблюдаемая линейная скорость составляет величину $v_z \sim 10^7$ пар оснований в секунду [32]. Так как типичный шаг в геликоиде ДНК порядка 10 пар оснований или 3.5 нм, здесь предполагается, что ширина кинка h того же порядка, т.е. 3.5 нм, то после подстановки значений $|\mu| \sim 10^{-3}$ Кл м⁻² и $\gamma \sim 10^{-3}$ Па с, которые типичны для сегнетоэлектрических жидких кристаллов, а также значений $\theta \sim 0.1$ рад и $|E_{\perp}| \sim 10^7$ В/м, находим, что скорость энзима-мотора с наибольшим КПД (формула (9)) равна

$$v_z \sim h \mu E_{\perp} \theta / \gamma \sim 10^6 \text{ нм/с}. \quad (10)$$

Эта оценка линейной скорости близка к экспериментально наблюдаемой по порядку величины [24].

При согласовании скоростей Ω_z и v_z , например, при $\Omega \approx 2\pi h^{-1} v_z$, как видно из (5), получаем

$$v_z \approx \frac{v'' - \frac{v'}{h}}{2\pi\gamma V - \frac{v'}{h}} (a\theta\Delta n_z). \quad (11)$$

Из (10), (11) следует, что энергия Δ , активирующая каталитические реакции, конформационные изменения и механические движения комплекса энзим–ДНК, прямо пропорциональна умеренному (по напряженности) поперечному электрическому полю, которое действует в полости комплекса, когда слой воды разделяет белок и ДНК (в отсутствие молекул АТФ). В симметричном энзиме II типа (без препятствий на его концах) возможен отрицательный супервиток (обратный поворот директора) в цепи ДНК позади R-единицы.

Согласно сделанным оценкам критическая сила $F_{cr} \sim -a\theta\Delta/\eta \sim 10^{-4}$ пН может быть очень малой. Если фермент встречает некоторое препятствие, создающее силу F , большую, чем F_{cr} , то комплекс фермент–ДНК останавливается.

При $F = F_{cr}$ линейная скорость v_z обращается в нуль, а угловая скорость, согласно (1), оказывается конечной:

$$\Omega_z \approx \frac{a\theta\Delta n_z}{\gamma V} (v'/\eta - v'') \quad \text{при } \theta \neq 0. \quad (12)$$

Неравенство $\theta \neq 0$ при $v_z = 0$ означает отсутствие равновесия в комплексе. При приближении системы к полному равновесию величины $\theta \rightarrow 0$, $\Omega_z \rightarrow 0$, $E \rightarrow 0$ и $\Delta \rightarrow 0$. Каталитические реакции, протекающие в ходе этого процесса, являются относительно медленными в ферментах I типа. Таким образом, $\Omega_z \neq 0$ в момент критической остановки, и момент сил $[gn] \neq 0$ (отнесенный к единице объема), индуцирующий ориентационную деформацию ДНК, при выполнении равенства (12) не равен нулю при $\theta \neq 0$:

$$\mathbf{M} = [gn], \quad M_{x,y} \approx a\Delta\theta V^{-1} (v'' - v'/\eta) n_{x,y}. \quad (13)$$

Во время релаксации угла θ приложение момента $\mathbf{M}_{x,y}$ создает механические напряжения и деформации в цепи ДНК, которые могут ее разрезать. При $F \geq F_{cr}$, когда мотор останавливается, система имеет достаточное время для приближения к равновесию, и величины $\theta \rightarrow 0$, $\Omega_z \rightarrow 0$ в этом случае. Затем процесс зарождения и движения кинка стартует снова под действием вновь возникающего поперечного поля \mathbf{E}_\perp до тех пор, пока фермент не встретит специфическое “место связывания” на ДНК [24] для распознавания ее оснований и не возникнет большая тормозящая сила.

Для дробления ДНК необходима гораздо большая сила по сравнению с F_{cr} . Такое большое значение силы может быть локально связано с продольным электрическим полем (вплоть до значений порядка 10^9 В/м), а соответствующее взаимодействие может существовать между заряженными остатками и основаниями ДНК, которые находятся в окружении с очень низким значением диэлектрической постоянной. Такое окружение возникает, когда молекулы растворителя и ионы выталкиваются с поверхности раздела белок–ДНК во время процесса распознавания, сопровождаемого значительной кооперативной перестройкой поверхности раздела и взаимно индуцируемой подгонкой фермента и ДНК [20]. При $F_z \gg F_{cr}$ момент сил (13) равен

$$\mathbf{M} = [gn], \quad M_{x,y} \approx v' V^{-1} F_z n_z n_{x,y}. \quad (14)$$

Работа соответствующего момента сил $\theta \mathbf{M}_{x,y}$ (13) по повороту цепи на угол $\phi \sim 1$ рад на несколько порядков меньше, чем энергия связи на молекулу порядка 10^{-19} Дж. Работа момента сил (14) во время θ -релаксации при значении большой силы $F_z \sim 100$ пН [22] создает энергетические условия для разрезания ДНК (в ферментах RM II [16, 17]). В этом случае резкое изменение режима движения ДНК происходит благодаря возникновению взаимной химической комплементарности поверхностей белка и ДНК [20]. Когда молекулы воды и ионы удаляются с поверхности раздела белок–ДНК, в молекулярном моторе начинают действовать достаточно большие разрезающие силы, стремящиеся повернуть директор \mathbf{n} вокруг поперечных осей x и y , т.е. они препятствуют процессу релаксации и стремятся отклонить директор \mathbf{n} от оси z .

Для разрезания ДНК в полости более инертных ферментов I и III типов требуется значительно большая сила F_z (в 10–100 раз больше) по сравнению с таковой в ферменте типа II. Это объясняет, почему эффективное разрезание ДНК ферментами типа I требует такого мощного фактора, как столкновение двух и большего числа комплексов транслокации, связанных с одной и той же молекулой ДНК: как правило, ферменты I типа расщепляют линейную ДНК примерно на половине расстояния между двумя последовательными сайтами-мишенями (иногда на расстоянии в несколько тысяч оснований между ними) [17].

ТРАНСЛОКАЦИЯ ДНК В ХЕЛИКАЗАХ

Белки хеликазы образуют гексамерные кольца с центральными каналами, имеющими определенную полярность, и способны окружать и разматывать дуплекс ДНК. Они имеют сходные черты с известными F_0F_1 -АТФ-синтазами [1, 33–39], где ферментативные реакции протекают в субъединицах, подвергающихся циклическим конформационным изменениям. По каналам этих гексамеров может проходить лишь одна нить ДНК, поскольку канал диаметром ~ 13 Å заметно меньше диаметра дуплекса ДНК (~ 20 Å) [3]. Проталкивание нити ДНК через канал гексамера подобно транслокации ДНК ферментами рестрикции-модификации с помощью движущей силы $k\Delta$, где k вычисляется согласно уравнению [24]:

$$k = a[\xi e].$$

Размерность коэффициента a в феноменологическом выражении $v_z \approx a\theta\Delta$ для эффективно работающего мотора есть $[1/(\text{сила} \cdot \text{время})]$. Примем, что эта микроскопическая сила, действующая на нуклеотид, есть $f \sim U/l$. Для грубой оценки a можно представить как обратное произведение величины, имеющей размерность силы f , на характер-

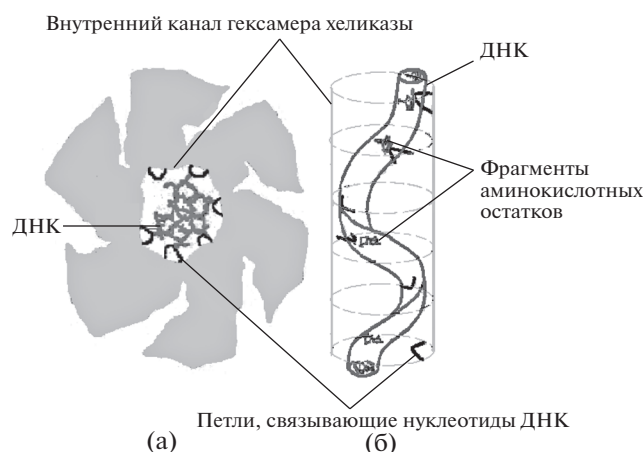


Рис. 2. Условное изображение гексамера хеликазы с внутренним каналом: а – вид сверху вдоль винтовой оси симметрии шестого порядка C_6 ; в канале субъединицы гексамера имеют петли, связывающие нуклеотиды ДНК; б – вид сбоку: петли образуют спираль, с которой связана спираль нити ДНК; тонкие пунктирные линии обозначают границы субъединиц в плоскости xy гексамера; показаны фрагменты аминокислотных остатков, связанные с петлями. Рисунок сделан по мотивам [3, 40].

ное время протекания соответствующей каталитической реакции $\tau \sim 1/u_0$, где u_0 – скорость реакции, т.е. $a \sim u_0/f$, что соответствует вероятностному характеру процессов [24]. Величина u_0 соразмерна с экспериментально наблюдаемыми скоростями каталитических реакций u , фигурирующими в кинетических уравнениях [21, 22]. Эксперименты дают значения $u_0 \sim u \sim 10^{-3} - 1 \text{ с}^{-1}$, т.е. $\tau \sim 1 - 10^3 \text{ с}$ для разных энзимов, в которых такие реакции идут с разной скоростью. По-видимому, коэффициенты $f \sim 10^{-17} - 10^{-16} \text{ Н}$ и величины θ и Δ у рассматриваемых ферментов не различаются на несколько порядков, поэтому значение a в основном зависит от τ . Значения a были получены в [21] с помощью экспериментальных данных по измерению скорости транслокации ДНК для разных энзимов, причем для RM I ($v_z \sim 10^2 - 10^{-3} \text{ нм с}^{-1}$ [2]) этот коэффициент в 1000 раз меньше, чем для RM II ($v_z \sim 10^6 \text{ нм} \cdot \text{с}^{-1}$ [20]), поскольку соответственно были меньше скорость реакций u и скорость транслокации ДНК. В хеликазах скорость транслокации (порядка скорости репликации ДНК) составляет величину $\sim 10^2 \text{ нм с}^{-1}$ при $u \sim 10^{-3} \text{ с}^{-1}$ [40]. Согласно (7) критическая останавливающая сила у этих ферментов $F_{cr} \sim 10^{-18} \text{ Н}$ при $\eta \sim 10^{11} \text{ м}^2 \text{ Дж}^{-1} \text{ с}^{-1}$, $\Delta \sim 10k_B T \sim 10^{-19} \text{ Дж}$ и $\theta \sim 10^{-1}$. У ферментов RM I и RM II сила $F_{cr} \sim 10^{-17} - 10^{-16} \text{ Н}$ по оценке [21].

Закручивание одной нити ДНК в гексамерной хеликазе обусловлено специфической винтовой лестницей, которую образуют в канале хеликазы так называемые петли (рис. 2), имеющиеся у каждой из шести субъединиц гексамера, обладающего осью симметрии C_6 . Кристалл хеликазы E1 содержит два гексамера из шести субъединиц каждый (рис. 2а) [3]. Эти петли содержат аминокислотные остатки (например, лизин в хеликазе бактериофага T7 [3]), связывающие нуклеотиды ДНК с внутренней поверхностью канала. Нуклеотиды контактируют с субъединицами гексамера, и нить ДНК вынуждена образовать аналогичную спираль – правосторонний геликоид в вирусном инициаторе – белке E1 (рис. 2б). Когда цепь ДНК изгибается и смещается, ее нуклеотиды сближаются с внутренней поверхностью гексамера и получают энергию порядка энергии связывания в области петель, т.е. несколько ккал на моль или около 10^{-20} Дж . Рисунок 2 сделан на основе данных [3, 40]. Таким образом, механизм закрутки одной нити ДНК в хеликазах напоминает кручение ДНК в энзимах типа I RM [41, 42]¹.

Хеликазы сходны с F_0F_1 -АТФ-синтазами, так как у тех и других существуют три характерных сайта, которые отличаются разной степенью вовлеченности молекул АТФ в координацию и гидролиз [3, 40]. В таких сайтах наблюдаются три конформации: слабо занятая (типа аденозиндифосфата – АДФ-типа), плотно занятая (АТФ-типа) и пустая. Сайты с молекулами АТФ, АДФ и без таковых содержат указанные формы петель ДНК-связывания. Они имеют кристаллографическую ось второго порядка [40]. У разных гексамеров может быть разное количество таких состояний, например у комплекса E1–ДНК в первом гексамере конформации АТФ-типа имеются на трех поверхностях раздела, а во втором – только на двух. Такие петли у субъединиц АТФ-типа находятся на вершине гексамера, петли у субъединиц АДФ-типа занимают промежуточные позиции по высоте гексамера, петли у пустых субъединиц занимают дно гексамера [40].

В гексамере у E1–ДНК, по модели [40], петли ДНК-связывания каждой субъединицы коллективно формируют спиральную лестницу. Каждая петля ДНК-связывания перемещается вместе с единственным нуклеотидом вниз от вершины благодаря гидролизу молекул АТФ и высвобождению молекул АДФ, причем гидролиз осуществляется ближе к вершине гексамера, а высвобождение АДФ – ближе к его дну. Нуклеотиды ДНК, осуществляющие линейную транслокацию в этом гексамере, присоединяются к данной субъ-

¹ Рентгеновский анализ энзимов типа I указывает на образование кинков и закрутку ДНК в энзиме, кроме того, он показывает раскрутку ДНК в части энзима, где происходит модификация ее основания.

единице по одному и совершают движение по винтовой лестнице, состоящей из петель ДНК-связывания (рис. 2). Вблизи дна такая петля освобождает присоединенный фосфат, и его движение по каналу гексамера заканчивается. При циклическом движении каждая субъединица гидролизует одну АТФ-молекулу, освобождает одну АДФ-молекулу и перемещает по каналу один нуклеотид. Таким образом, полный цикл включает в себя транслокацию шести нуклеотидов, обусловленную гидролизом шести молекул АТФ и высвобождением шести молекул АДФ.

Некоторые основания ДНК обладают дипольными моментами порядка 10 Д . Это содействует изгибам и скручиванию оснований, особенно при контакте с донорами или акцепторами электрических зарядов, располагающимися выше или ниже плоскости оснований [43]. Вообще, квадруполь-квадрупольные или ван-дер-ваальсовы силы могут вносить существенный вклад в рассматриваемые процессы благодаря заметным величинам квадрупольных моментов ДНК и оболочек энзимов [24]. Заметим, что это имеет место в случае жидких кристаллов, молекулы которых имеют размеры, сравнимые с размерами фрагментов нуклеотидов.

Для предотвращения захвата ДНК петлей энзима необходимы микроскопические силы f , действующие на нуклеотид, которые больше, чем величина $U/l \sim \alpha/l \sim 10^{-11} \text{ Н}$ (ср. с [24], U — полная энергия Ван-дер-Ваальса, $\alpha \sim 10^{-20} \text{ Дж}$ — энергия межмолекулярного взаимодействия), где размер нуклеотида $l \sim 1 \text{ нм}$. Во время элементарного акта движения ДНК между субъединицами гексамера и поворота нуклеотида от одной петли к другой возникает момент сил порядка $M \sim fl \sim 10^{-20} \text{ Н}\cdot\text{м}$, а работа этой силы есть $A \sim fl \sim 10^{-20} \text{ Дж}$. Такие микроскопические акты совершаются импульсами за время более короткое, чем время, необходимое для конформационных изменений сайтов, где происходят сдвиги нуклеотидов и молекул АТФ и АДФ [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные оценки являются качественными. Для согласованной работы рассмотренных моторов необходим тонкий баланс многих параметров энзима. Отметим, что механизмы транслокации ДНК энзимами RM I и хеликазами одинаковы. Они имеют сравнимые характеристики: ДНК в полостях этих энзимов обладают высокой вязкостью, низкой подвижностью и малыми хиральными кинетическими коэффициентами по сравнению с энзимами типа II RM. Проведены вычисления для движения комплекса энзим II типа—ДНК вдоль цепи ДНК в рамках двух механистических моделей: модели хирального кинка,

двигающегося под действием поперечного электрического поля, и модельной системы кинетических уравнений. Энергия, вырабатываемая в ходе каталитических реакций, используется энзимами для совершения изгиба и закрутки цепей ДНК, углового и линейного движения энзимов RM II по цепи ДНК. Направления движения комплекса белок RM II—ДНК случайны, и это явление напоминает линейную диффузию. Когда молекулы воды и ионы выталкиваются с поверхности раздела белок—ДНК, в моторе появляются достаточно большие продольные силы, стремящиеся повернуть деформированный участок цепи ДНК вокруг ее поперечной оси, что приводит к ее разрезанию.

Сходство поведения энзимов RM I и хеликаз имеет, по-видимому, простой физический смысл: относительно массивные фрагменты ДНК (нуклеотиды) занимают энергетически выгодные позиции по отношению к аминокислотным остаткам и другим структурным элементам энзимов после гидролиза АТФ. Благодаря упомянутым взаимодействиям, активированным энзиматическими реакциями, эти фрагменты смещаются и переориентируются вдоль оси спиральной лестницы, образованной петлями энзимов. Все эти события связаны и происходят без дробления ДНК.

Рассмотрение макроскопических моделей этих моторов весьма полезно, хотя их микроскопическая природа очевидна, поскольку такие модели позволяют отразить некоторые основные черты подобных “машин”.

Очевидно, движения в полостях энзимов являются стохастическими. Конформационные изменения характерных сайтов являются своего рода триггерами для быстрых прерывистых движений и вращений нуклеотидов ДНК, обусловленных полными силами.

Авторы выражают благодарность В. Хаазе и Е. Демихову за совместную плодотворную работу, интересные дискуссии и полезную информацию по данной теме.

Работа поддержана Министерством науки и высшего образования в рамках Государственного задания ФНИЦ “Кристаллография и фотоника” РАН в части “теоретическое моделирование структуры и свойств ферментов в биологических материалах”, Министерством Науки и Высшего образования в рамках Государственного задания № 0139-2015-0022 (№ гос. задания АААА-А16-116030110081-2) в части “теория обобщенных сил и токов в движущейся ДНК — (Е.С. Пикина).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Boyer P.D. // Biophys. Acta. 1993. V. 1140. № 3. P. 215.

2. *Seidel R., van Noort J., van der Scheer C. et al.* // Nat., Struct. Mol. Biol. 2004. V. 11. № 9. P. 838.
3. *Enemark E.J., JoshuaTor L.* // Nature. 2006. V. 442. P. 270.
4. *Abrahams P., Leslie A.G., Lutter R. et al.* // Nature. 1994. V. 370. P. 621.
5. *Boyer P.D.* // Annu. Rev. Biochem. 1997. V. 66. P. 717.
6. *Junge W., Sabbert D., Engelbrecht S.* // Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem. 1966. V. 100. P. 2014.
7. *Schulenberg F., Wellmer H., Lill A. et al.* // Eur. J. Biochem. 1997. V. 249. № 1. P. 134.
8. *Dimroth P., Wang H., Grabe M. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. V. 96. № 9. P. 4924.
9. *Junge W.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. PNAS 1999. V. 96. № 9. P. 4735.
10. *Noji H., Yasuda R., Yoshida M. et al.* // Nature. 1997. V. 386. P. 299.
11. *де Жен Р.* Физика жидких кристаллов / Пер. с англ. М.: Мир, 1977. 400 с.
12. *Pikin S.A.* Structural Transformations in Liquid Crystals. N.Y.: Gordon and Breach, 1991. 423 p.
13. *Weber V., Senior A.E.* // Biochim. Biophys. Acta. 1997. V. 1319. № 1. P. 19.
14. *Julicher F., Ajdari A., Prost J.* // Rev. Mod. Phys. 1997. V. 69. P. 1269.
15. *Pikin S., Haase W.* // Zh. Éksp. Teor. Fiz. 2001. V.119. № 1. P. 199.
16. *Gabler R.* Electric Interactions in Molecular Biophysics. N.Y.: Academic Press, 1978. 363 p.
17. *Dryden D.T.F., Murray N.E., Rao D.N.* // Nucl. Acids. Res. 2001. V. 29. № 18. P. 3728.
18. *White J.H.* // Am. J. Math. 1969. V. 91. № 3. P. 693.
19. *Pikin S.A., Beresnev L.A., Haase W. et al.* // Proc. EUROPTO Series, Imaging and Technologies. 1997. V. 2949. P. 11.
20. *Pingoud A., Jeltsch A.* // Eur. J. Biochem. 1997. V. 246(1). P. 1.
21. *Pikin S.A.* // Crystallography Reports. 2008. V. 53. P. 858.
22. *Pikin S.A.* // Crystallography Reports. 2007. V. 52. P. 1094.
23. *Loginov E.B., Pikin S.A.* // Crystallography Reports. 2006. V. 51. P. 308.
24. *Пикин С.А., Пикина Е.С.* // Кристаллография. 2018. Т. 63. № 5. С. 734.
25. *Sidorova N.Y.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. V. 93. P. 12272.
26. *Kostrewa D., Winkler F.K.* // Biochemistry. 1995. V. 34. № 2. P. 683.
27. *Newman M., Strzelecka T., Dorner L.F. et al.* // Science. 1995. V. 269. P. 656.
28. *Thompson J.F., Landy A.* // Nucl. Acids Res. 1988. V. 16. № 20. P. 9687.
29. *Record M.T., Anderson C.F., Lohman T.M.* // Q. Rev. Biophys. 1979. V. 11. № 2. P. 103.
30. *Jeltsch A., Wolfes H., Maass G. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. V. 90. P. 8499.
31. *Demikhov E., Pikin S.A., Pikina E.S.* // Phys. Rev. E. 1995. V. 52. № 6. P. 6250.
32. *Ehbrecht H.-J., Pingoud A., Urbanke C. et al.* // Biol. Chem. 1985. V. 260. P. 6160.
33. *Sawaya M.R., Guo S., Tabor S. et al.* // Cell. 1999. V. 99. P. 167.
34. *Lohman T.M., Bjornson K.P.* // Annu. Rev. Biochem. 1996. V. 65. P. 169.
35. *Patel S.S., Picha K.M.* // Annu. Rev. Biochem. 2000. V. 69. P. 651.
36. *Matson S.W., Kaiser Rogers K.A.* // Annu. Rev. Biochem. 1990. V. 59. P. 289.
37. *Hingorani M.M., Washington M.T., Moore K.C. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. V. 94. P. 5012.
38. *Washington M.T., Rosenberg A.H., Griffin K. et al.* // J. Biol. Chem. 1996. V. 271. P. 26825.
39. *Singleton M.R., Sawaya M.R., Ellenberger T. et al.* // Cell. 2000. V. 101. № 6. P. 589.
40. *Crampton D.J., Mukherjee S., Richardson C.C.* // Mol. Cell. 2006. V. 21. № 2. P. 165.
41. *Kim J.S., DeGiovanni A., Jancarik J. et al.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. V. 102. P. 3248.
42. *Pikin S.A.* // Crystallography Reports. 2009. V. 54. P. 929.
43. *Sponer J., Hobza P.* // Chem. Rev. 1999. V. 99. № 11. P. 3247.