



Ю. Д. Нечипуренко

**Анализ связывания
биологически активных соединений
с нуклеиновыми кислотами**



Ю. Д. Нечипуренко

АНАЛИЗ СВЯЗЫВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С НУКЛЕИНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

*Связывание лигандов с нуклеиновыми кислотами:
от действия лекарственных соединений
до молекулярного конструирования и нанотехнологий*



Москва ♦ Ижевск

2015

УДК 510
ББК 28.071
Н 593



Издание осуществлено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований по проекту № 15-04-07020.

Издание РФФИ не подлежит продаже

Нечипуренко Ю. Д.

Н 593 Анализ связывания биологически активных соединений с нуклеиновыми кислотами. — М.–Ижевск : Институт компьютерных исследований, 2015. — 188 с.

ISBN 978-5-4344-0295-8

В монографии развиваются подходы к количественному описанию и анализу связывания биологически активных соединений с ДНК и РНК. Обратимое связывание лигандов с нуклеиновыми кислотами рассматривается на основании теории адсорбции. Развита ряд методов, позволяющих наиболее полно описать адсорбционные системы, построены математические модели, описывающие связывание, показаны пути решения уравнений адсорбции. С единой точки зрения рассмотрена как совокупность моделей адсорбции, так и набор методов анализа экспериментальных данных, проведена классификация моделей адсорбции. Такая классификация позволяет на основании экспериментальных данных восстанавливать энергетические и геометрические параметры модели адсорбции. Подходы статистической термодинамики дают возможность описать результаты модельных экспериментов по связыванию биологически активных соединений с ДНК в растворе и пролить свет на природу механизмов, лежащих в основе связывания белков с нуклеиновыми кислотами в живой клетке. В книге представлен широкий спектр математических моделей, описывающих связывание лигандов с ДНК и не вошедших ещё в монографии и руководства по молекулярной биофизике.

ББК 28.071

УДК 510

В основу обложки положен рисунок, созданный Д. Ю. Нечипуренко к работе S. L. Grokhovsky, I. A. Il'icheva, D. Y. Nechipurenko et al. Sequence-specific ultrasonic cleavage of DNA // Biophysical Journal, 2011, Vol. 100, P. 117–125, а также рисунок из докторской диссертации Х. Я. Кухельмейстер (H. Y. Kuchelmeister).

ISBN 978-5-4344-0295-8

© Ю. Д. Нечипуренко, 2015

© АНО «Ижевский институт компьютерных исследований», 2015

Содержание

Введение	5
ГЛАВА 1. Описание связывания лигандов с нуклеиновыми кислотами	17
1.1. Решёточная модель адсорбции	17
1.2. Модели связывания лигандов на биополимерах	23
1.3. Схемы связывания	24
1.4. Характер взаимодействия между адсорбированными лигандами	28
1.5. Влияние связывания лигандов на состояние матрицы	30
1.6. Взаимодействие между матрицами, покрытыми лигандом	31
ГЛАВА 2. Термодинамические и математические методы	39
2.1. Метод термодинамических потенциалов: подход Скетчарда	39
2.2. Метод статистических сумм	42
2.3. Методы получения уравнений связывания	43
2.3.1. Комбинаторный метод	43
2.3.2. Метод рекуррентных соотношений	45
2.4. Применение теории адсорбции для анализа различных ситуаций связывания лигандов с биополимерами	48
2.4.1. Представление экспериментальных кривых по Скетчарду ...	48
2.4.2. Представление кривых по Хиллу	48
2.4.3. Анализ начального наклона кривых по Гурскому–Заседателеву	49
ГЛАВА 3. Функции распределения	53
3.1. Модель адсорбции	53
3.2. Функции распределения адсорбированных лигандов	54
3.2.1. Связывание лиганда, который занимает один реакционный центр матрицы	57
3.2.2. Адсорбция лиганда, который при связывании закрывает несколько реакционных центров	60
3.3. Некооперативное связывание протяженного лиганда: подход с помощью метода статистических сумм	65
3.4. Давление решёточного газа	67
ГЛАВА 4. Кооперативное связывание. Асимптотический метод анализа изотерм адсорбции	73

4.1. Асимптотический метод анализа изотерм адсорбции	73
4.2. Неконтактные взаимодействия между адсорбированными лигандами	75
4.2.1. Характер расположения лигандов на матрице	76
4.2.2. Уравнения адсорбции	78
4.2.3. Анализ изотерм адсорбции	81
4.2.4. Потенциал с прямоугольной ямой	84
4.3. Взаимодействие лигандов с матрицами НК, имеющими третичную структуру	87
ГЛАВА 5. Контактные взаимодействия между адсорбированными лигандами (два типа комплекса или два лиганда)	91
5.1. Система уравнений адсорбции	91
5.2. Характер расположения лигандов на матрице. Решение уравнений адсорбции	94
5.3. Связывание лигандов, образующих два типа комплексов с матрицей	96
5.3.1. Кооперативные взаимодействия, приводящие к образованию цепочек из лигандов на матрице	97
5.3.2. Кооперативные взаимодействия, приводящие к образованию димеров из адсорбированных на матрице лигандов	103
5.4. Образование димеров, тримеров и тетрамеров при связывании лигандов на матрице	106
5.4.1. Образование тримеров при связывании бис-нетропсина на ДНК	108
5.5. Связывание двух разных лигандов	109
ГЛАВА 6. Классификация моделей адсорбции, описывающих связывание лигандов с нуклеиновыми кислотами	113
6.1. Типы взаимодействий между лигандами	113
6.2. Типы изменений, происходящих с матрицами	115
ГЛАВА 7. Расчёт профилей вероятности связывания лигандов с ДНК и анализ диаграмм футпринтинга	125
7.1. Неспецифическое связывание протяженных лигандов	125
7.2. Специфическое связывание лиганда с ДНК, несущей заданную последовательность пар нуклеотидов	137
Заключение	147
Приложение А. Связывание хитозана с ДНК	153
Приложение Б. Термодинамические модели, описывающие образование «мостиков» между молекулами нуклеиновых кислот в жидких кристаллах	165
Приложение В. Связывание олигонуклеотидов на микрочипах	179