

P10-2012-139

Т. И. Грохлина<sup>1</sup>, П. В. Зрелов, В. В. Иванов, Р. В. Полозов<sup>2</sup>,  
Ю. Н. Чиргадзе<sup>3</sup>, В. С. Сивожелезов<sup>4</sup>

**БАЗА ДАННЫХ АМИНОКИСЛОТНО-НУКЛЕОТИДНЫХ  
КОНТАКТОВ В КОМПЛЕКСАХ ДНК С БЕЛКАМИ  
СЕМЕЙСТВА ГОМЕОДОМЕНОВ**

Направлено в журнал «Письма в ЭЧАЯ»

---

<sup>1</sup> Институт математических проблем биологии РАН, Пущино

<sup>2</sup> Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,  
Пущино

<sup>3</sup> Институт белка РАН, Пущино

<sup>4</sup> Институт биофизики клетки РАН, Пущино

Грохлина Т. И. и др.

P10-2012-139

База данных аминокисотно-нуклеотидных контактов  
в комплексах ДНК с белками семейства гомеодоменов

Анализ контактов аминокислот с нуклеотидами в интерфейсах комплексов белок–ДНК с целью поиска закономерностей ДНК-белкового узнавания — сложная задача, требующая одновременного анализа физико-химических характеристик этих контактов, позиций участвующих в контактах аминокислот и нуклеотидов в последовательностях белка и ДНК и консервативности этих контактов. Таким образом, необходимо систематизировать эти разнородные данные, для чего была разработана база данных аминокисотно-нуклеотидных контактов ANTPC (Aminoacid Nucleotide Type Position Conservation) на примере белков из семейства гомеодоменов. Показано, что она может быть использована для сравнения и классификации ДНК-белковых интерфейсов.

Работа выполнена в Лаборатории информационных технологий ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2012

Grokhlina T. I. et al.

P10-2012-139

Database of Amino Acid–Nucleotide Contacts  
in the DNA Complexes with Homeodomain Family Proteins

The analysis of amino acid–nucleotide contacts in interfaces of the protein–DNA complexes, intended to find consistencies in the protein–DNA recognition, is a complex problem that requires analysis of the physicochemical characteristics of these contacts, of the positions of the participating amino acids and nucleotides in the chains of the protein and the DNA, respectively, as well as conservatism of these contacts. Thus, those heterogeneous data should be systematized. For this purpose we have developed a database of amino acid–nucleotide contacts ANTPC (Amino acid Nucleotide Type Position Conservation) following the archetypal example of the proteins in the homeodomain family. We show that it can be used for comparison and classification of interfaces of the protein–DNA complexes.

The investigation has been performed at the Laboratory of Information Technologies, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2012

## ВВЕДЕНИЕ

В течение достаточно длительного времени в литературе обсуждаются вопросы, связанные с проблемой узнавания ДНК определенными семействами белков. В частности, предметом бурной дискуссии было существование кода ДНК-белкового узнавания, выраженного через непосредственные контакты между аминокислотами и нуклеотидами [1–3]. Для различных видов комплексов ДНК с белками были получены некоторые закономерности, например, оказались характерными контакты Arg:Gua или Asn:Ade, однако в общем случае эти и другие закономерности оказались справедливыми только вероятностно [4]. Попытки вывести точные правила узнавания не удалось в том числе потому, что в предыдущих исследованиях рассматривались разнородные семейства комплексов ДНК с белком. По оценкам, сделанным с помощью базы данных SCOP [5], существует около двух тысяч ДНК-белковых комплексов известной трехмерной структуры, принадлежащих 207 семействам.

Для анализа мы выбрали семейство гомеодоменов. Интерфейсы ДНК–белок характеризуются положением вектора  $C\alpha-C\beta$  каждой из ДНК-связывающих аминокислот относительно векторов нормалей к плоскостям пар оснований — «стерическими соотношениями» по Пабо и Неклюдовой [6]. Оказалось, что существует множество ориентаций аминокислот относительно узнаваемых пар оснований, что сильно затрудняет поиск общих правил ДНК-белкового узнавания. Эти ориентации как раз и определяют «стерические соотношения». Однако гомеодомены являются семейством белков, для которого вышеупомянутые «стерические соотношения» в интерфейсах сохранились в процессе эволюции в течение нескольких миллионов лет. Поэтому должен существовать определенный набор правил узнавания для всего семейства гомеодоменов. Кроме того, гомеодомены кодируются гомеобоксами — представителями одного из наиболее консервативных семейств генов [7]. На ранних стадиях развития гомеодомены контролируют морфогенез и органогенез эмбриона [8,9]. Интерфейсы гомеодомен–ДНК консервативны на протяжении 500 млн лет [10] и наблюдаются во всех эукариотах, имеющих предполагаемого общего предка [11–13]. Взаимодействия гомеодомен–

ДНК в комплексах подробно рассмотрены в [14]. Все это побудило нас выбрать комплексы ДНК с белками именно этого семейства для выявления правил узнавания.

Ранее нами были детально изучены все контакты пяти комплексов гомеодомен–ДНК, полученных с помощью рентгеноструктурного анализа с высоким разрешением, и найдены как инвариантные, так и переменные контакты, а затем проанализированы контакты репрезентативного набора из 22 комплексов гомеодомен–ДНК. Основным объектом этого исследования были инвариантные контакты. Мы нашли позиционно-специфичный набор инвариантных контактов, который присутствует во всех структурах комплексов гомеодомен–ДНК, но отсутствует в комплексах ДНК с другими белками. Замечательно, что этот набор контактов является эволюционно консервативным для различных таксономических групп семейства гомеодоменов. Он включает один высококонсервативный контакт аспарагина с аденином и несколько позиционно-специфичных контактов фосфата с заряженными аминокислотными остатками. Мы предположили, что этот пространственный инвариант может считаться специфичным правилом узнавания при образовании комплексов гомеодоменов с операторной ДНК.

С целью проверки адекватности вышеуказанных закономерностей и обнаружения возможных новых решили создать базу данных ANTPC (Aminoacid Nucleotide Type Position Conservation) ДНК-белковых контактов по всем известным структурным данным семейства комплексов гомеодомен–ДНК.

## 1. ОПИСАНИЕ БАЗЫ ДАННЫХ ANTPC

На основе данных ЯМР и рентгеноструктурного анализа создана база данных ANTPC, содержащая сведения о контактах 68 комплексов факторов транскрипции семейства гомеодоменов с ДНК. В ней отражены сведения о типах взаимодействия и позициях контактов гомеодомен–ДНК в их первичных структурах.

В качестве полей базы данных определены идентификатор комплекса в Protein Data Bank (PDB) [15], с которым связана общая информация из этого банка данных — код цепи белка, образующего данный интерфейс, биологический вид, к которому он принадлежит, эмпирическое имя белка, название гена в геноме человека.

Поля таблицы контактов содержат следующую информацию:

- идентификатор комплекса в Protein Data Bank;
- номер нуклеотида в нумерации, где за первый нуклеотид принимается начало наиболее часто встречающегося узнаваемого гомеодоменами мотива ТААТ [16];

- название нуклеотида;
- позицию контакта, т. е. информацию о номере аминокислоты, где за 0 принят номер первой аминокислоты, контактирующей с большим желобом узнаваемой ДНК [16];
- тип контакта (см. табл. 1);
- аминокислоту, с которой взаимодействует нуклеотид;
- степень консервативности контакта; в базе различаются четыре степени консервативности: «с» — консервативные, «m» — умеренно консервативные, «v» — переменные, «a» — отсутствие контакта.

**Таблица 1. Типы ДНК-белковых контактов, используемые в базе данных ANTPC**

|    |   |
|----|---|
| b  | Контакт нуклеотид–аминокислота через основание  |
| b! | С образованием бидентатной водородной связи с основанием ДНК                                  |
| p  | Контакт нуклеотид–аминокислота через фосфат   |
| s  | Нуклеотид связывается с аминокислотой через сахар   |
| :  | Аминокислота может связываться с несколькими нуклеотидными основаниями (бифуркационная связь) |

Для удобства анализа созданы таблицы двух типов, где интерфейс для каждого из комплексов упорядочен либо по аминокислотным последовательностям узнающей спирали (табл. 2), либо по нуклеотидным последовательностям узнаваемой ДНК (табл. 3).

Поскольку узнающая спираль ориентирована относительно большого желоба единообразно во всем семействе гомеодоменов, то позиции аминокислот в последовательности задают их пространственное положение в интерфейсах.

**Таблица 2. Бидентатные контакты с участием аминокислоты в 9-й аминокислотной позиции в семействе гомеодоменов**

| idPDB  | Цепь ДНК | Номер | Нуклеотид | Позиция контакта | Тип контакта | Аминокислота | Консервативность |
|--------|----------|-------|-----------|------------------|--------------|--------------|------------------|
| 1akh_A | 1        | 2     | G         | 9                | b!           | R            | m                |
| 1b8i_B | 1        | 2     | G         | 9                | b!           | R            | m                |
| 1lfu_P | 1        | 2     | G         | 9                | b!           | R            | m                |
| 1puf_B | 1        | 2     | G         | 9                | b!           | R            | m                |
| 1yrn_A | 1        | 2     | G         | 9                | b!           | R            | m                |
| 2d5v_A | 1        | 2     | G         | 9                | b!           | R            | m                |
| 2d5v_B | 1        | 2     | G         | 9                | b!           | R            | m                |
| 2r5y_B | 1        | 2     | G         | 9                | b!           | R            | m                |
| 2r5z_B | 1        | 2     | G         | 9                | b!           | R            | m                |

Таблица 3. Общая характеристика белок-ДНК комплексов, включенных в базу данных

| Код PDB | Цепь | Биологический вид               | Эмпирическое имя                      | Имя гена в геноме человека |
|---------|------|---------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|
| 1ahd    | P    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Antennapedia                          | HOX(A,B)(5,6)              |
| 1akhA   | A    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Mating type protein A1                | Unknown                    |
| 1akhB   | B    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                            | Unknown                    |
| 1apl    | C    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                            | Unknown                    |
| 1apl    | D    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                            | Unknown                    |
| 1au7    | A    | <i>Rattus norvegicus</i>        | Pit1 POU homeodomain                  | POU1F1                     |
| 1au7    | B    | <i>Rattus norvegicus</i>        | Pit1 POU homeodomain                  | POU1F1                     |
| 1b72    | A    | <i>Homo sapiens</i>             | hoxb1                                 | HOXB1                      |
| 1b72    | B    | <i>Homo sapiens</i>             | pbx1 preBcell<br>leukemia homeobox    | PBX1                       |
| 1b8i    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Ultrabithorax                         | HOX(A,B)7                  |
| 1b8i    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Extradenticle                         | PBX(14)                    |
| 1cqt    | A    | <i>Homo sapiens</i>             | Oct1 POU Homeodomain                  | POU2F1                     |
| 1cqt    | B    | <i>Homo sapiens</i>             | Oct1 POU Homeodomain                  | POU2F1                     |
| 1du0    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                             | EN2                        |
| 1du0    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                             | EN2                        |
| 1e3o    | C    | <i>Homo sapiens</i>             | Oct1 POU Homeodomain                  | POU2F1                     |
| 1fj1    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Paired                                | PAX7                       |
| 1fj1    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Paired                                | PAX7                       |
| 1gt0    | C    | <i>Homo sapiens</i>             | Oct1 POU Homeodomain                  | POU2F1                     |
| 1hdd    | C    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                             | EN2                        |
| 1hdd    | D    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                             | EN2                        |
| 1hf0    | A    | <i>Homo sapiens</i>             | Oct1 POU Homeodomain                  | POU2F1                     |
| 1hf0    | B    | <i>Homo sapiens</i>             | Oct1 POU Homeodomain                  | POU2F1                     |
| 1ic8    | A    | <i>Homo sapiens</i>             | HNF1A Hepatocyte<br>nuclear factor 1a | HNF1A                      |
| 1ic8    | B    | <i>Homo sapiens</i>             | HNF1A Hepatocyte<br>nuclear factor 1a | HNF1A                      |
| 1ig7    | A    | <i>Mus musculus</i>             | Msx1 homeodomain                      | MSX1                       |
| 1jgg    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Evenskipped                           | EVX(1,2)                   |
| 1jgg    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Evenskipped                           | EVX(1,2)*                  |
| 1k61    | A    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                            | Unknown                    |
| 1k61    | B    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                            | Unknown                    |
| 1k61    | D    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                            | Unknown                    |
| 1le8    | A    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Mating type protein A1                | Unknown                    |
| 1le8    | B    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                            | Unknown                    |
| 1lfu    | P    | <i>Mus musculus</i>             | pbx1 preBcell<br>leukemia homeobox    | PBX1                       |
| 1mm     | C    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                            | Unknown                    |
| 1mm     | D    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                            | Unknown                    |
| 1nk2    | P    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | VND/NK2 protein                       | NKX22                      |
| 1o4x    | A    | <i>Homo sapiens</i>             | Oct1 POU Homeodomain                  | POU2F1                     |
| 1oct    | C    | <i>Homo sapiens</i>             | Oct1 POU Homeodomain                  | POU2F1                     |
| 1puf    | A    | <i>Mus musculus</i>             | hoxa9                                 | HOXA9                      |
| 1puf    | B    | <i>Homo sapiens</i>             | pbx1 preBcell<br>leukemia homeobox    | PBX1                       |
| 1pxp    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Homeoprospero domain                  | PROX1                      |
| 1yrn    | A    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | Mating type protein A1                | Unknown                    |

Продолжение табл. 3

| Код PDB | Цепь | Биологический вид               | Эмпирическое имя                        | Имя гена в геноме человека |
|---------|------|---------------------------------|---|----------------------------|
| 1yrn    | B    | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> | mat alpha2                              | Unknown                    |
| 1yz8    | P    | <i>Homo sapiens</i>             | Pituitary homeobox 2                    | PITX(2,3)                  |
| 1zq3    | P    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | bicoid protein                          | HOX(A,B)(5,6)              |
| 2d5v    | A    | <i>Homo sapiens</i>             | one cut homeobox 1                      | ONECUT1                    |
| 2d5v    | B    | <i>Homo sapiens</i>             | one cut homeobox 1                      | ONECUT1                    |
| 2h1k    | A    | <i>Homo sapiens</i>             | pdx1 pancreatic and duodenal homeobox 1 | PDX1                       |
| 2h1k    | B    | <i>Homo sapiens</i>             | pdx1 pancreatic and duodenal homeobox 1 | PDX1                       |
| 2h8r    | A    | <i>Homo sapiens</i>             | HNF1 homeobox B                         | HNF1B                      |
| 2h8r    | B    | <i>Homo sapiens</i>             | HNF1 homeobox B                         | HNF1B                      |
| 2hdd    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                               | EN2                        |
| 2hdd    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                               | EN2                        |
| 2hos    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                               | EN2                        |
| 2hos    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                               | EN2                        |
| 2hot    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                               | EN2                        |
| 2hot    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                               | EN2                        |
| 2r5y    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | SCR Sex combs reduced                   | HOXA(47)B(47)C(46)D4       |
| 2r5y    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Extradenticle                           | PBX(14)                    |
| 2r5z    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | SCR Sex combs reduced                   | HOXA(47)B(47)C(46)D4       |
| 2r5z    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Extradenticle                           | PBX(14)                    |
| 3cmy    | A    | <i>Homo sapiens</i>             | PAX3 paired box 3                       | PAX3                       |
| 3hdd    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                               | EN2                        |
| 3hdd    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Engrailed                               | EN2                        |
| 9ant    | A    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Antennapedia                            | HOX(A,B)(5,6)              |
| 9ant    | B    | <i>Drosophila melanogaster</i>  | Antennapedia                            | HOX(A,B)(5,6)              |

*Примечание.* Классификация гомеодоменов по свойствам интерфейсов (инвариантность контактов).

## 2. ФУНКЦИИ БАЗЫ ДАННЫХ АНТРС

В данном разделе функции базы данных представлены примерами, получаемыми с ее помощью. Главной функцией АНТРС является сортировка контактов по их типу и позиции в последовательностях гомеодоменов и ДНК. Среди бидентатных водородных связей (b!) для кодирующей цепи ДНК наиболее часто встречаются контакты аденина в позиции 3 с аспарагином в позиции 5. Этот контакт проиллюстрирован рис. 1.

Это один из самых консервативных контактов в комплексах гомеодоменов с ДНК. С помощью базы данных легко убедиться, что лишь два из включенных в нее комплексов не обладают бидентатным контактом в 5-й аминокислотной позиции — 1k61\_D, у которого узнавание происходит со сдвигом на четыре аминокислоты, и 11e8\_B, где в гомеодомене имеется искусственная мутация аспарагина-5 на аланин.

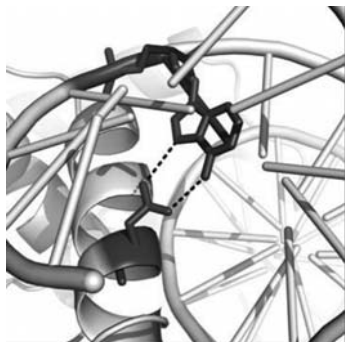


Рис. 1. Контакт аспарагина в 5-й позиции узнающей спирали с аденином в 3-й позиции узнаваемого мотива ДНК на примере комплекса с PDB кодом 1akh. В указанном комплексе эти позиции имеют номера 120 и 26 соответственно. Нумерация аминокислот в узнающей спирали определяется первым полярным контактом с ДНК, которому приписывается номер 0 [16], но не началом самой спирали

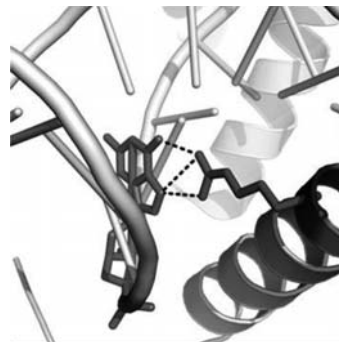


Рис. 2. Контакт аргинина в 9-й позиции узнающей спирали с аденином во 2-й позиции узнаваемого мотива ДНК на примере комплекса с PDB кодом 2t5z. В указанном комплексе эти позиции имеют номера 255 и 8 соответственно

Бидентатные контакты встречаются также во второй нуклеотидной позиции, причем это всегда гуанин, взаимодействующий с аргинином в 9-й позиции (см. рис. 2).

Соответствующая выборка белок–ДНК комплексов из базы данных ANTPC представлена в табл. 2. Комплексы, имеющие такие контакты, образуют подсемейство гомеодоменов, кодируемых генами типа RBX, его гомологами и геном ONECUT1, а также гомеодоменом, специфичным для дрожжей (табл. 3). Однако гены RBX кодируют также и гомеодомены, не содержащие указанных контактов (табл. 3).

Аспарагин-адениновый контакт в 1-й (вместо 5-й, как в других случаях) аминокислотной позиции встречается лишь в вышеупомянутом комплексе 1k61\_D (не показано). 1-я позиция узнающей спирали образует либо неполярный контакт с тиминем в 1-й позиции узнаваемого нуклеотидного мотива, либо, в случае нахождения в ней полярной аминокислоты, с фосфатом в той же позиции (рис. 3).

Среди свойств интерфейсов важнейшим является консервативность входящих в него контактов. Мы обнаружили, что консервативным является, например, контакт триптофана во второй позиции аминокислотной последовательности с фосфатом нуклеотида также во 2-й позиции, но нуклеотидной последовательности узнаваемого мотива ДНК. В одном случае этот трипто-



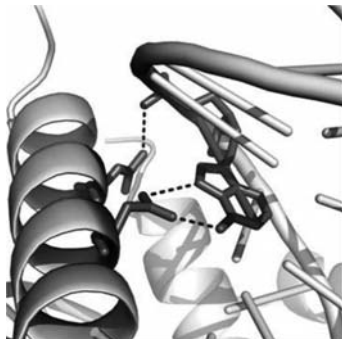


Рис. 3. Контакты двух аспарагинов в 5-м и 1-м положении, различающихся на четыре позиции (один виток спирали) в аминокислотной последовательности узнающей спирали. Они взаимодействуют с аденином в положении 3 нуклеотидного мотива и принадлежащим ему фосфатом, соответственно, на примере комплекса с PDB-кодом 1b8i, остатками аспарагина 254 и 250 и нуклеотидом аденин-21

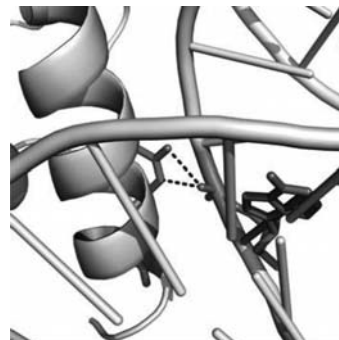


Рис. 4. Инвариантный контакт аргинина в 7-й позиции аминокислотной последовательности узнающей спирали с фосфатом нуклеотида в 5-й позиции узнаваемого мотива обратной цепи ДНК, на примере аргинина-122 и аденина-16 (комплементарного тимину-29) комплекса с PDB-кодом 1akh

фан заменен на фенилаланин. Тогда, как мы заметили ранее [17], в узнавании участвует ацетат-ион, контактирующий своей метильной группой с фенилаланином, а карбоксильной группой образующий водородную связь с фосфатом.

Еще более консервативным является контакт аргинина в 7-й позиции аминокислотной последовательности с фосфатом нуклеотида в 5-й позиции узнаваемого мотива обратной цепи ДНК (рис. 4). Это единственный консервативный контакт гомеодомена с обратной цепью ДНК.

База данных ANTPC позволяет устанавливать видовую специфичность или универсальность контактов. Мы обнаружили, что контакт серина в нулевой аминокислотной позиции с 7-м нуклеотидом обратной цепи присутствует у трех биологических видов: дрозофилы, мыши и человека, и не присутствует в гомеодоменах дрожжей. Это наблюдение и сравнительный анализ аминокислотных последовательностей гомеодоменов могут быть полезны при решении некоторых задач эволюции гомеодоменов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш подход состоит в том, чтобы разработать базы данных для отдельных семейств ДНК-узнающих белков, а затем объединить их по определенным правилам в единый банк данных контактов белок–ДНК. База данных ANTPC

для семейства гомеодоменов позволяет систематизировать разнородные данные, такие как позиции и физико-химические свойства всех контактов в интерфейсах белков данного семейства с ДНК. Кроме того, наша база данных позволяет решать задачи сравнения и классификации интерфейсов белок–ДНК. Все это трудно было бы сделать с использованием общепринятых в настоящее время методов и подходов к созданию аналогичных баз данных, включающих большое разнообразие семейств ДНК-узнающих белков. Решить указанные задачи удастся именно потому, что было рассмотрено лишь одно семейство ДНК-узнающих белков.

Работа поддержана РФФИ, грант No. 11-07-00374.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Matthews B. W.* // *Nature*. 1988. V. 335. P. 294–295.
2. *Suzuki M. et al.* // *Protein Eng.* 1995. V. 8. P. 319–328.
3. *Choo Y., Klug A.* // *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1997. V. 7. P. 117–125.
4. *Benos P. V., Lapedes A. S., Stormo G. D.* // *Bioessays*. 2002. V. 24. P. 466–475.
5. *Murzin A. G. et al.* // *J. Mol. Biol.* 1995. V. 247. P. 536–540.
6. *Pabo C. O., Nekludova L.* // *J. Mol. Biol.* 2000. V. 301. P. 597–624.
7. *Kalthoff K.* *Analysis of Biological Development*. N. Y.: McGraw-Hill, 1996.
8. *Svingen T., Koopman P.* // *Sex Dev.* 2007. V. 1. P. 12–23.
9. *Wigle J. T., Eisenstat D. D.* // *Clin. Genet.* 2008. V. 73. P. 212–226.
10. *Gehring W. J., Affolter M., Burglin T.* // *Ann. Rev. Biochem.* 1994. V. 63. P. 487–526.
11. *Derelle R. et al.* // *Evol. Dev.* 2007. V. 9. P. 212–219.
12. *Kissinger C. R. et al.* // *Cell*. 1990. V. 63. P. 579–590.
13. *Rubin G. M. et al.* // *Science*. 2000. V. 287. P. 2204–2215.
14. *Ledneva K. et al.* // *Mol. Biol.* 2001. V. 35. P. 647–659.
15. *Berman H. M. et al.* // *Nucleic Acids Res.* 2000. V. 28. P. 235–242.
16. *Chirgadze Yu. N. et al.* // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2009. V. 26. P. 687–700.
17. *Chirgadze Yu. N. et al.* // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2012. V. 29. P. 715–731.

Получено 18 декабря 2012 г.

Редактор *М. И. Зарубина*

Подписано в печать 01.03.2013.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 0,69. Уч.-изд. л. 0,83. Тираж 225 экз. Заказ № 57927.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований  
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: [publish@jinr.ru](mailto:publish@jinr.ru)

[www.jinr.ru/publish/](http://www.jinr.ru/publish/)