А.А. Алексеев[1*], Г.Е. Побегалов[1], Д.М. Байтин[2], М.А. Ходорковский[1]

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА НЕАКТИВНОГО ФИЛАМЕНТА RECA НА ОДНОНИТЕВОЙ ДНК

[1] *Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия*
[2] *Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» — Петербургский институт ядерной физики, Гатчина, Россия*

A.A. Alekseev[1*], G.E. Pobegalov[1], D.M. Baitin[2], M.A. Khodorkovskii[1]

MECHANICAL PROPERTIES OF THE INACTIVE RECA FILAMENT ON SINGLE-STRANDED DNA

[1] *Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia*
[2] *Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of NRC «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia*

*alex35093@gmail.com

В бактериальной клетке филамент RecA на однонитевой ДНК осуществляет поиск гомологичной последовательности ДНК и катализирует обмен гомологичных участков. RecA задействован в репарации ДНК, запуске SOS-ответа и горизонтальном переносе генов устойчивости к антибиотикам. Филамент RecA на однонитевой ДНК может находиться в одном из двух состояний, в зависимости от нуклеотидного кофактора, связанного АТФазным сайтом. Филамент RecA, образованный в присутствии АТФ или негидролизуемых аналогов, известен как активное состояние, а филамент образованный в присутствии АДФ или в отсутствии нуклеотидного кофактора — как неактивное состояние филамента RecA. Активное и неактивное состояния могут напрямую сменять друг друга без диссоциации RecA от ДНК. Наличие АТФ в среде обеспечивает поддержание активной конформации филамента RecA в условиях непрерывного гидролиза АТФ.

В данной работе при помощи комбинации метода оптической ловушки и микрофлюидной системы измерена зависимость длины неактивного филамента RecA (E.coli) от приложенной силы в случаях наличия и отсутствия RecA в растворе. При растяжении неактивного состояния первоначальный подъём силы происходит при меньшей длине по сравнению с активной формой филамента, что согласуется с меньшим значением шага спирали неактивной формы. При достижении силы в 11 пН, наблюдается увеличение эластичности неактивного филамента, при дальнейшем растяжении длина филамента увеличивается при незначительном увеличении силы. В случае отсутствия RecA в растворе кривая зависимости длины от приложенной силы при релаксации филамента совпадает с кривой, получаемой при растяжении филамента. Наличие RecA в растворе приводит к появлению гистерезиса в зависимости длины неактивного филамента RecA от приложенной силы. При релаксации в присутствии RecA в растворе длина филамента была больше, чем при растяжении при одних и тех же значениях приложенной силы.

Неактивное состояние филамента RecA может потенциально возникать в ходе гидролиза АТФ активной формой филамента. В связи с этим, полученные данные о механических свойствах неактивной формы филамента представляют ценность для понимания процессов, происходящих в ходе поиска гомологии и обмена нитей.

Э.Р. Вагапова[1,2*], А.Д. Тихонова[1,2], Т.Д. Лебедев[1], П.В. Спирин[1,2], В.С. Прасолов[1,2]

ПОДАВЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ТРАНСКРИПЦИОННОГО ФАКТОРА SP1 УВЕЛИЧИВАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ЛЕЙКОЗНЫХ КЛЕТОК К ПРОТИВОЛЕЙКОЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

[1] *Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия*
[2] *Московский физико-технический институт, Национальный исследовательский институт, Долгопрудный, Россия*

E.R. Vagapova[1,2*], A.D. Tikhonova[1,2], T.D. Lebedev[1], P.V. Spirin[1,2], V.S. Prassolov[1,2]

SUPPRESSION OF THE SP1 TRANSCRIPTION FACTOR ACTIVITY INCREASES LEUKEMIA CELLS SENSITIVITY TO THE ANTI-LEUKEMIA DRUGS

[1] *Engelhardt Institute of Molecular Biology, RAS, Moscow, Russia*
[2] *Moscow Institute of Physics and Technology (National Research Institute), Dolgoprudny, Russia*

*vr.elmira@gmail.com

Острые и хронические миелоидные лейкозы составляют большую часть злокачественных заболеваний пожилых людей. Хронические миелоидные лейкозы (ХМЛ) возникают в результате злокачественного перерождения незрелых кроветворных клеток миелоидного ряда. Для ХМЛ характерно наличие хромосомной перестройки между 9 и 22 хромосомами t (9;22) — филадельфийская хромосома. В бластных клетках пациентов с ХМЛ нередко обнаруживают гиперэкспрессию немутантных генов, в том числе кодирующих транскрипционные факторы. Белок Sp1 является транскрипционным фактором семейства Sp/Krüppel-like (KLF) и регулирует экспрессию различных генов, связываясь с GC-богатыми областями их промоторов. Участки связывания Sp1 обнаружены в регуляторных областях генов, кодирующих рецепторные киназы *KIT, PDGFR и EGFR.* Иматиниб — ингибитор киназ KIT и PDGFR применяют для лечения ХМЛ, однако у некоторых пациентов развивается резистентность к данному препарату. В данной работе мы показали, что обработка лейкозных перевиваемых клеток препаратом Митрамицином А (Mithramycin A), который конкурентно связывается с GC-богатыми областями промоторов генов, приводит к снижению экспрессии лейкоз-ассоциированных генов — *LMO2, Cyclin D1* и *GATA1*. Кроме того, было установлено, что подавление активности Sp1 препаратом Митрамицин А (Mithramycin A) увеличивает чувствительность клеток ХМЛ к противолейкозным препаратам — цитарабину и иматинибу. Полученные данные свидетельствуют о перспективности использования ингибиторов Sp1 для разработки новых терапевтических подходов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-34-80029.