

Влияние кверцетина на структуру нуклеосом

Научный руководитель – Феофанов Алексей Валерьевич

Андреева Татьяна Викторовна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия
E-mail: andreeva.tatyana.2014@post.bio.msu.ru

Флавоноид природного происхождения кверцетин обладает радикал-подавляющей, антиоксидантной, антибактериальной, противовоспалительной, иммуномодулирующей, противовирусной и противораковой активностями. Он применяется в лечении ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Кверцетин, как полагают, обладает противоопухолевым действием за счет подавления онкогенов и реактивации генов-супрессоров опухолей посредством эпигенетических изменений [1]. Кверцетин может взаимодействовать с ДНК разными способами: связывание в бороздку, интеркаляция, электростатическое взаимодействие и образование водородных связей [2,5-6]. Однако, неизвестно, как кверцетин взаимодействует с нуклеосомами, и наше исследование посвящено изучению этого вопроса.

Для изучения взаимодействия кверцетина с нуклеосомами использовался метод микроскопии одиночных частиц на основе эффекта FRET (Фёрстеровский резонансный перенос энергии) [3]. В качестве модели для исследования мы использовали мононуклеосомы с двумя линкерами по 20 п. н. каждый и метками в коровой ДНК в положениях +13 и +91 п. н. от входа ДНК в нуклеосому. Конформационные изменения в нуклеосомах, вызываемые кверцетином, оценивали путем измерения коэффициента близости E (аналог эффективности FRET) для одиночных свободно диффундирующих нуклеосом с последующим анализом частотных распределений нуклеосом по величине E . Далее по этим профилям были рассчитаны доли нуклеосом с $E < 0,3$ (LE). Кверцетин растворяли в 100% ДМСО, добавляли к нуклеосомам и инкубировали в течение 20 мин. Концентрация ДМСО в исследуемых образцах не превышала 2% и, как показано, не влияла на структуру нуклеосом.

Установлено, что кверцетин вызывает концентрационно зависимые изменения в структуре нуклеосомной ДНК. Это изменения регистрируются как увеличение доли нуклеосом с LE при концентрациях кверцетина выше 6 мкМ. Доля нуклеосом с LE возросла с 1-5% в пробах без кверцетина до ~40% при концентрации кверцетина 24 мкМ. Таким образом, под действием кверцетина происходит отворачивание ДНК от гистонового октамера, которое затрагивает 20 п. н. линкера и, как минимум, 13 п. н. в коровой области. Поскольку константа диссоциации комплекса кверцетина с ДНК по данным литературы составляет около 14 мкМ [2], структурные изменения в нуклеосомах, скорее всего, непосредственно связаны со взаимодействием кверцетина с нуклеосомной ДНК.

Мы предполагаем, что вызываемое кверцетином разворачивание нуклеосомной ДНК является частью эпигенетической активности кверцетина, которая увеличивает доступность нуклеосомной ДНК для белков, участвующих в репарации, транскрипции и репликации ДНК, и может модулировать эти процессы.

Источники и литература

- 1) Carlos-Reyes Á., López-González J. S., Meneses-Flores M., Gallardo-Rincón D., Ruíz-García E., Marchat L. A., Astudillo-de la Vega H., Hernández de la Cruz O. N. and López-Camarillo C. Dietary Compounds as Epigenetic Modulating Agents in Cancer // Front Genet. 2019. Vol. 10. P.79.

- 2) Kanakis C. D., Tarantilis P. A., Polissiou M. G., Diamantoglou S., Tajmir-Riahi H. A. DNA interaction with naturally occurring antioxidant flavonoids quercetin, kaempferol, and delphinidin // *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2005. № 6. P. 719-24.
- 3) Kudryashova KS, Chertkov OV, Nikitin DV, Pestov NA, Kulaeva OI, Efremenko AV, Solonin AS, Kirpichnikov MP, Studitsky VM, Feofanov AV. Preparation of mononucleosomal templates for analysis of transcription with RNA polymerase using spFRET // *Methods Mol Biol.* 2015. Vol. 1288. P.395-412.
- 4) Massi A., Bortolini O., Ragno D., Bernardi T., Sacchetti G., Tacchini M., De Risi C. Research Progress in the Modification of Quercetin Leading to Anticancer Agents // *Molecules.* 2017. № 8. P. 1270.
- 5) Sha Y., Chen X., Niu B., Chen Q. The Interaction Mode of Groove Binding Between Quercetin and Calf Thymus DNA Based on Spectrometry and Simulation // *Chem. Biodiversity.* 2017. № 14. e1700133.
- 6) Srivastava S., Somasagara R. R., Hegde M., Nishana M., Tadi S. K., Srivastava M., Choudhary B., Raghavan S. C. Quercetin, a Natural Flavonoid Interacts with DNA, Arrests Cell Cycle and Causes Tumor Regression by Activating Mitochondrial Pathway of Apoptosis // *Scientific Reports.* 2016. № 6. P. 24049.