

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА Z-ФОРМЫ ДНК

© 2019 г. Т.М. Заварыкина, М.В. Аткарская, Г.П. Жижина

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, 119334, Москва, ул. Косыгина, 4

E-mail: tpalievskaya@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.12.2018 г.

После доработки 11.06.2019 г.

Принята к публикации 08.07.2019 г.

Рассмотрены этапы изучения левоспиральной Z-формы ДНК от ее открытия в 1979 году до настоящего времени. Указаны повторяющиеся последовательности нуклеотидов, способные к В-Z-переходу, и факторы, инициирующие этот переход и стабилизирующие Z-ДНК, в том числе негистоновые белки, взаимодействующие с Z-сайтами. Важнейшим результатом этих исследований является доказательство наличия этой формы в ДНК эукариот и ее роли в регуляции транскрипции генов. Приведены свидетельства участия Z-ДНК в индукции ряда патологий человека.

Ключевые слова: Z-форма ДНК, не-В-формы ДНК, Z-ДНК-связывающие белки, регуляция транскрипции, нестабильность генома, метилирование ДНК.

DOI: 10.1134/S0006302919050028

Изучение полиморфизма спирали ДНК является актуальной темой современной биофизики и молекулярной биологии. Обнаружены многочисленные не-В-формы спирали ДНК, которые часто наблюдаются в функционально важных областях различных геномов, что указывает на биологическую значимость этих структур. К основным неканоническим (не-В-) формам ДНК относятся круциформы, шпильки, триплексы (H-ДНК), квадруплексы (G-ДНК) и левоспиральная Z-ДНК (рис. 1) [1,2]. Не-В-формы ДНК образуются в специфических, как правило, повторяющихся последовательностях оснований. Эти повторы распределены по геному неслучайно, часто совпадая с сайтами хромосомных поломок, присущих генетическим заболеваниям [3,4]. В настоящее время получены данные о том, что они вызывают мутации типа делеций, вставок и транслокаций в клетках прокариот и эукариот, которые могут быть связаны у последних с канцерогенезом [5,6]. Генетический анализ связи таких повторов, принимающих не-В-формы спирали, и нестабильности генома позволяет предположить, что они вызывают изменения, сопровождающиеся быстрой эволюцией в некоторых классах генов, особенно имеющих регуляторные функции [4,7]. Кроме того, не-В-формы ДНК играют важную роль в индукции нестабильности генома, которая, в свою очередь, является одним из факторов злокачественной трансформации клеток [1]. Это связано с тем, что для функционирования регуляторных областей ДНК решающее значение имеет не только нуклеотидная последовательность, но также их физико-

химические и структурные свойства, которые обеспечивают ДНК-белковые взаимодействия, лежащие в основе различных процессов регуляции.

Z-ДНК – левоспиральная форма ДНК – была открыта в 1979 году при изучении структуры монокристалла фрагмента ДНК [8], и за прошедшие четыре десятилетия знания о свойствах и функциях этой формы ДНК значительно прогрессировали. История открытий вкратце дана в таблице, составленной на основе обзора А. Rich, ученого, внесшего наибольший вклад в развитие этой научной проблемы [9], и дополненная более поздними данными.

СТРУКТУРА Z-ДНК

Левоспиральную Z-форму ДНК образуют в основном последовательности чередующихся пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов [10]. Z-ДНК – двойная левая спираль, имеющая существенные структурные отличия от правоспирального В-дуплекса. Z-ДНК имеет виток высотой 44,6 Å, на который приходится 12 уотсон-криковских пар нуклеотидов, причем конформации dG и dC существенно различаются. Нуклеотид dC имеет стандартную конформацию, т.е. C₂-эндо-конформацию сахара и анти-конформацию цитозина, а dG – C₃-эндо-конформацию сахара и син-конформацию гуанина. Вследствие этого фосфодиэфирный остов спирали Z-ДНК имеет зигзагообразную форму (рис. 2) [11,12]. Канони-

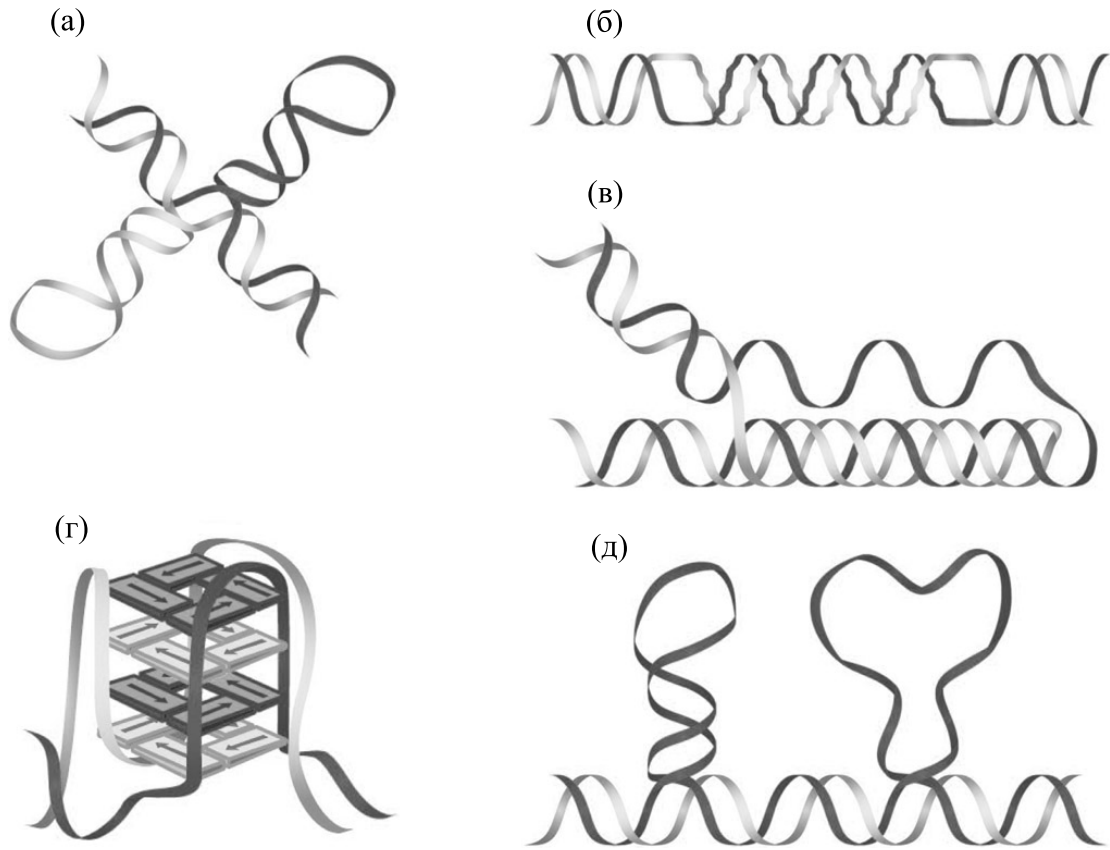


Рис. 1. Неканонические формы спирали ДНК: (а) – крестовидная форма, (б) – Z-ДНК, (в) – H-ДНК (тройная спираль), (г) – G-ДНК (квадруплекс), (д) – шпильки и петли ДНК [2].

ческая правая B-спираль имеет виток высотой 33,8 Å, состоящий из 10 пар нуклеотидов, причем конформация сахара соответствует C_2 -эндо-, а *anti*-конформация всех оснований одинакова. Z-ДНК является более высокоэнергетической конформацией, чем B-ДНК [13], следовательно, она термодинамически менее выгодна для клетки. Легкость B-Z-перехода убывает в ряду: $m^5CG > CG > GGGC = TG = CA > TA$, а у поли(dA-dT) переход B-Z не обнаружен [11]. B-Z-переход спирали ДНК облегчается повышением концентрации соли NaCl, иодированием, бромированием оснований и метилированием цитозина по положению 5 [14–19], а также негативной суперспирализацией [20,21] и связыванием со специфическими Z-ДНК-связывающимися белками [22]. Ионы металлов стимулируют переход B-Z ДНК *in vitro*. К ним относятся щелочные катионы при высоких концентрациях солей (Na^+ при концентрации 2,3 М и Cs^+ при концентрации 4,7 М) и ряд двухвалентных катионов – Mg, Ca, Ba, Ni, Zn, Cu, Co, Mn [23]. Относительно недавние исследования показали, что анионы также могут влиять на B-Z-переход, поэтому электростатическая модель не может полностью объяснить роль солей в форми-

ровании Z-ДНК. Предполагается, что эта форма ДНК стабилизируется за счет эффекта Хоффмайстера, или специфического ионного эффекта [24]. Некоторые полиамины [25–27], малые молекулы [28–30] и многоядерные комплексы [31,32] также могут стабилизировать Z-форму ДНК. Интеркаляция бромистого этидия стимулирует обратный переход из Z- в B-конформацию [33,34]. Пограничные участки между Z-сайтами и B-ДНК, так называемые j-сайты, имеют нарушенные водородные связи нескольких нуклеотидов и легко разрезаются эндонуклеазой S1, P1 и ДНКазой. Еще в начале работ по исследованию биологической функции Z-ДНК было выявлено наличие антител к ней [35,36], а также Z-форма двунитевой РНК и антитела к этой молекуле [37,38].

Переход B-Z имеет сложную природу и протекает медленно [39,40]. Было предложено несколько различных моделей, описывающих этот переход. Модель S. Harvey [41] предполагала, что это – кооперативный процесс, происходящий за счет ротации оснований без разрыва водородных связей и раскручивания спирали. Альтернативная ей модель, предложенная А.Н. Wang с соавторами [42], утверждала, что для осуществления

История открытия и изучения Z-ДНК (по обзору [25], дополненная)

Pohl & Jovin, 1972	Впервые обнаружено изменение спектра кругового дихроизма поли(dG-dC) при повышении концентрации раствора NaCl
Wang et al., 1979	Обнаружена левоспиральная Z-форма ДНК при изучении структуры монокристалла фрагмента ДНК
Nordheim et al., 1981	Связывание антител к Z-ДНК с транскрипционно-активными участками полигенных хромосом дрозофилы
Nordheim & Rich, 1983	Стабилизация Z-ДНК негативным супер-скручиванием плазмид и вируса SV-40. Левоспиральная Z-ДНК <i>in vivo</i> – в ядрах protozoa
Rich et al., 1984; Davis et al., 1986	Взаимодействие белков и Z-ДНК. Левоспиральная Z-форма двукратной РНК и ее структура
Liu & Wang, 1987	Отрицательное суперскручивание ДНК при транскрипции позади движущейся РНК-полимеразы
Hardin et al., 1988	Цитоплазматическая Z-РНК. Антитела к Z-РНК
Wittig et al., 1989	Регулирование уровня Z-ДНК торсионным напряжением в активных ядрах клеток
Wittig et al., 1991	Корреляция образования Z-ДНК с уровнем синтеза РНК
Wittig et al., 1992	Корреляция образования Z-ДНК вблизи промотора гена с-тус с транскрипцией гена
Herbert et al., 1995, 1997	Специфичная прочная связь с Z-ДНК белка ADAR1. Выделен связывающийся с Z-ДНК домен белка ADAR1 (Z α)
Kim et al., 1999	Изучена структура кристалла Z-ДНК, связанной с Z α доменом ADAR1. Обнаружено взаимодействие этого домена и Z-РНК
Oh et al., 2002	Действие белков, связывающихся с Z-ДНК, как потенциальных эффекторов экспрессии гена
Brandt & Jacobs, 2003	Z-ДНК связывающиеся белки E3L вируса vaccinia, белок zotin дрожжей и филаментные белки ядра
Suram et al., 2002; Hegde et al., 2004	Повышенное содержание Z-ДНК в мозге при болезни Альцгеймера
Lim & Feng, 2005	Сформирована обобщающая модель процесса перехода из B- в Z-форму ДНК
Ha et al., 2005	Изучена структура ДНК в месте перехода B- в Z-форму. Выявлено наличие в этом месте разрыва в паре оснований А-Т и выпячивания их из цепи ДНК
Bacolla & Wells, 2009	Участие Z-формы в индукции мутагенеза
Ray et al., 2011	Z-ДНК-формирующая последовательность в гене белка ADAM-12 регулирует его экспрессию
Bae et al., 2011	Z-связывающиеся белки стабилизируют Z-ДНК
Bae et al., 2013	Z-ДНК стабилизируется за счет эффекта Хоффмайстера
Ray et al., 2013	Синтез Z-связывающегося белка ADAM-12 повышается при раке молочной железы, печени, желудка, мозга и др. локализаций
Shin et al., 2016	Корреляция образования Z-ДНК с активной транскрипцией (метод ChIP-Seq)
Kouzine et al., 2017	Полногеномное исследование, показавшее, что формирование Z-ДНК инициируется негативной суперспирализацией, возникающей происходящей рядом транскрипцией
Chaktabotty & Wales, 2017	Термодинамическая модель, предполагающая два механизма протекания перехода из B- в Z-форму ДНК
Lee et al., 2018	На примере белка ZBP1 предложена альтернативная термодинамическая модель B-Z-перехода, предполагающая его индукцию этим белком
Van der Vorst, 2018	Белки семейства ADAM связаны с болезнью Альцгеймера, артритом, атеросклерозом и диабетом
Hetbert, 2019	Связь Z-ДНК и Z-связывающегося белка ADAR1 с патогенезом синдрома Айкарди-Гутьереса и макулодистрофии

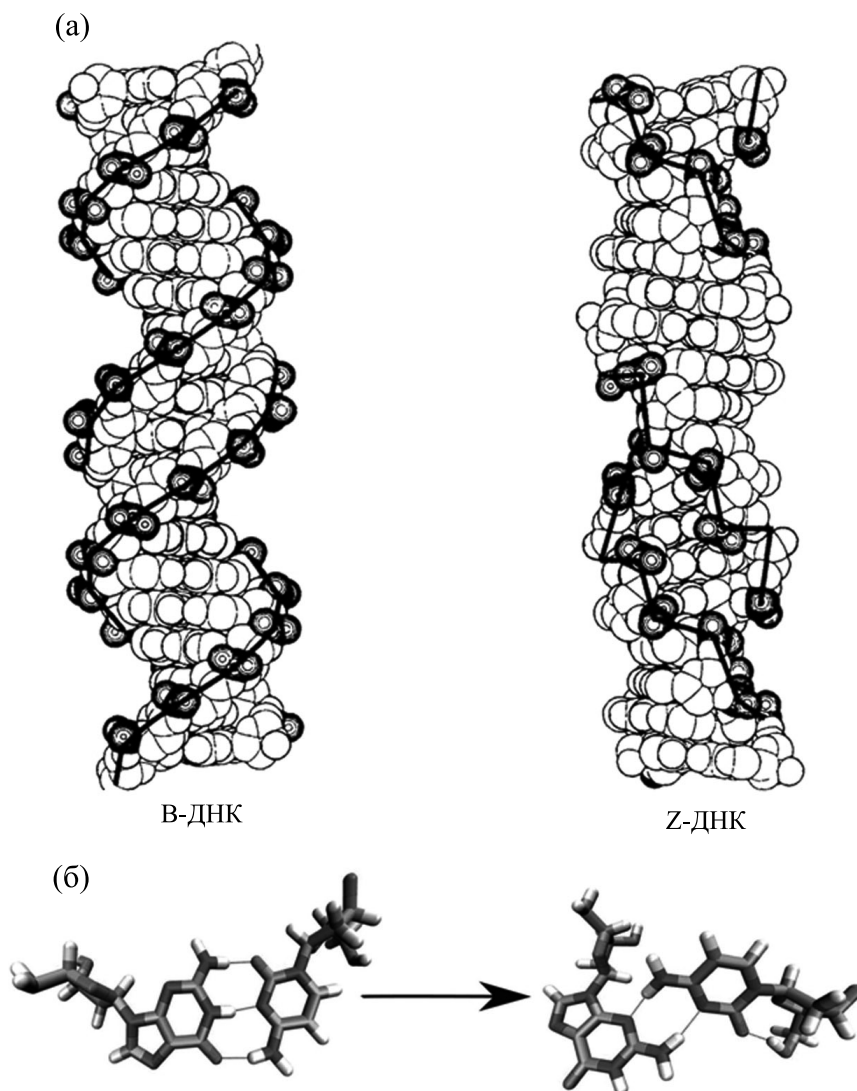


Рис. 2. Структура Z-формы ДНК (а) и конформационное состояние нуклеотидной пары Г-Ц, определяющее зигзагообразную форму фосфоэфирного остова спирали Z-ДНК (б) [46].

В-Z-перехода необходим разрыв связей между спаренными основаниями ДНК перед поворотом оснований. Однако обе эти модели не объясняли раскручивание спирали при В-Z-переходе. Модель, предложенная W. Saenger и U. Heinemann, пыталась объяснить это за счет образования А-ДНК в процессе В-Z-перехода [43]. В 2005 году была предложена обобщающая модель, которая также ставила своей целью объяснить раскручивание спирали во время В-Z-перехода [44]. Кроме этих моделей, существует zipper-модель (от англ. «застежка-молния») [45], которая основывается на термодинамических расчетах и предполагает, что В-Z-переход происходит за счет распространения специфической «переходной» структуры ДНК, которая находится между В- и Z-формами (В-Z junction). Эта теория подтверждается

последними исследованиями структуры кристаллической ДНК [46]. Кроме того, существует достаточное количество альтернативных моделей В-Z-перехода [47]. Недавние исследования D. Chakraborty и D.J. Wales позволили им предложить новую модель этого процесса [12], которая предполагает два различных механизма для В-Z-перехода. При первом варианте происходит образование растянутых ДНК-структур, тогда как для второго характерен непосредственный переход из В- в Z-форму. Расчеты на основе радиуса вращения спирали показали, что в первом случае раскручивание спирали сопровождается разрывом практически всех уотсон-криковских связей между основаниями. Затем нити ДНК закручиваются вновь, формируя Z-форму ДНК. Во втором случае радиус вращения спирали

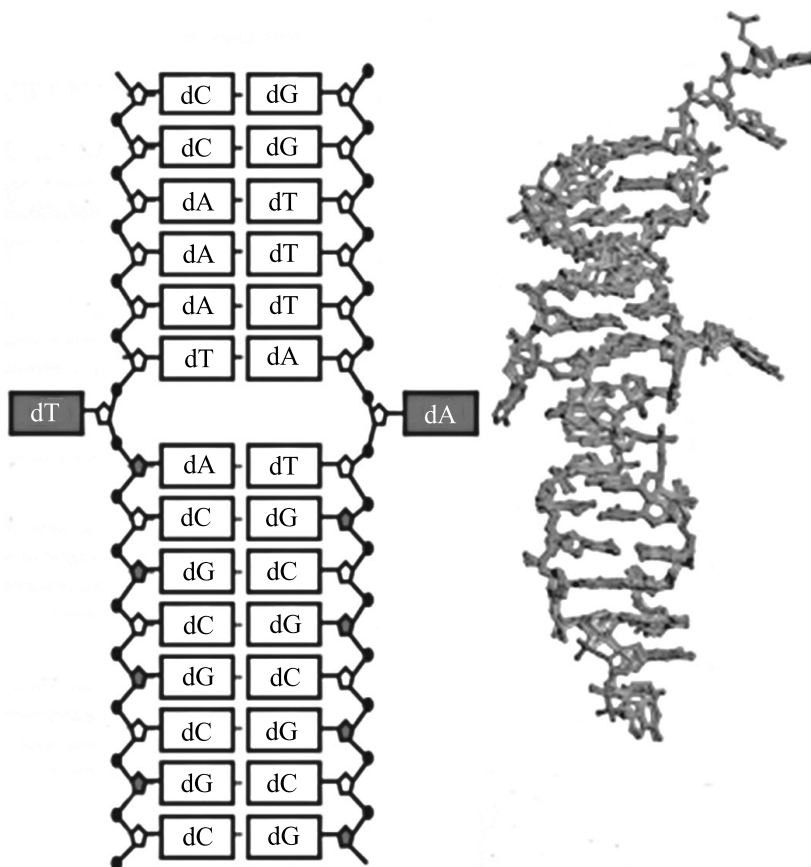


Рис. 3. Структура перехода между В- и Z-формами ДНК (на примере олигонуклеотида BZ78) [48].

меньше, промежуточные продукты вращения более компактны по сравнению с первым механизмом и сохраняют часть спаренных уотсон-криковских оснований. Также эти два пути отличаются процессом принятия гуанином *син*-конформации. В случае первого механизма центральные гуанины переходят в *син*-конформацию раньше, чем гуанины на конце цепи, тогда как при втором механизме В-Z-перехода наблюдается обратная ситуация – первыми меняют конформацию концевые гуанины, а затем уже центральные. Кроме того, цитозины при первом механизме В-Z-перехода также меняют конформацию с *анти*- на *син*-, тогда как для второго механизма это не характерно, большинство цитозинов остается в *анти*-конформации.

Структура цепи ДНК в месте соединения В- и Z-форм также активно исследуется. Анализ кристаллической структуры места перехода В- в Z-ДНК показал наличие разрыва в паре оснований А-Т и выпячивания их из цепи ДНК (рис. 3) [46,48]. Подобные структурные особенности были подтверждены в экспериментах на растворах ДНК с использованием 2-аминопурина, флуоресцентного аналога аденина, в которых также

наблюдалось выпячивание основания аденина в месте соединения В- и Z-ДНК [49].

Последние исследования подтвердили полученную ранее структуру перехода между В- и Z-ДНК (выпячивание аденина и тимина), которая отличается как от В-, так и от Z-ДНК, и выявили, что она не зависит от последовательности оснований. Также в этой работе было показано, что формирование такой структуры необходимо для образования Z-ДНК. Авторы полагают, что Z-формирующие последовательности не могут принимать Z-форму, если данный переход не сформирован. [48].

Экспериментально Z-ДНК идентифицируют с помощью ультрафиолетовых спектров кругового дихроизма, Рамановских спектров [50–52], инфракрасных спектров [53], специфических антител [54–56], методом связывания с нитроцеллюлозными фильтрами [57], с помощью модификации перманганатом в сочетании с рестриктазами, специфичными к однонитевой ДНК *j*-сайтов как отдельно, так и в сочетании с высокопроизводительным секвенированием (ssDNA-seq) [58], модификацией пиримидинов в *j*-сайтах тетраоксидом осмия или диэтилпирокарбонатом, специ-

фичным к пуринам Z-ДНК, а также комбинацией этих методов [10,59,60]. На основе иммуногенности Z-ДНК был разработан метод иммуноферментного анализа на твердой фазе [61]. Недавние исследования позволили разработать и использовать для работы с Z-ДНК метод FRET-анализа, основанный на использовании флуоресцентной спектроскопии с модифицированными основаниями [39,40], в качестве пробы для флуоресцентного анализа особенно распространен 2-аминопурин, флуоресцентный аналог аденина [49]. Также для исследования Z-ДНК используют пробы на основе модифицированного Z-связывающего белка ADAR1 [62].

Z-ДНК КАК АКТИВНЫЙ ЭЛЕМЕНТ ГЕНОМА

Z-конформация ДНК обнаружена как в модельных опытах *in vitro* на суперспирализованных плазидах, так и *in vivo* у бактериофагов, бактерий, в ядрах простейших, хромосомах дрожжей, клетках дрожжей, млекопитающих и человека. Z-формирующие последовательности ДНК вызывают высокий уровень нестабильности генома как в бактериях, так и в клетках млекопитающих, индуцируя двунитевые разрывы ДНК и образование больших делеций [5].

В геноме эукариот насчитывают 20–30 тысяч генов. Один ген содержит в среднем три Z-сайта размером 12–15 пар СG или АТ нуклеотидов, локализованных у 5'-конца гена. Распространенность Z-формирующих последовательностей в геноме человека составляет в среднем 1 на 3000 пар нуклеотидов, или около 1% ДНК [63]. Компьютерное моделирование позволило предсказать 716462 мотива Z-формирующих последовательностей для генома мышей. При этом было экспериментально выяснено, что в ряде геномных сайтов последовательности, характерные для различных не-B-форм ДНК, перекрываются более чем на 50% своей длины с другими не-B-формами ДНК, для Z-ДНК такое явление наблюдалось для 3% последовательностей [58]. Образование Z-конформации ДНК в клетке — динамичный процесс, который генерируется отрицательной суперспирализацией при раскручивании B-спирали ДНК с нуклеосом, а также движением РНК-полимеразы при транскрипции генов. Экспериментально было показано, что переход B-Z в кольцевых молекулах ДНК или замкнутых участках индуцируется и стабилизируется за счет негативной суперспирализации [14,64]. Этот переход в клетке осуществляется с помощью топоизомеразы II, а обратный переход — с помощью топоизомеразы I или гиразы в бактериях [65]. Метилирование цитозина в (СpG)*n*-последовательностях также облегчает B-Z-переход

[18], что в случае локализации их в промоторах ингибирует транскрипцию генов [16].

Известно, что Z-форма ДНК участвует в регуляции транскрипции и функции РНК-полимеразы. Роль Z-ДНК в регуляции транскрипции генов неоднозначна и зависит от ее положения. Большинство Z-формирующих последовательностей, таких как (GС)*n* и (GT)*n*, расположены в геноме неслучайно, в основном располагаясь в области промоторов генов [66]. Z-образующие участки ДНК, расположенные вблизи промоторов или энхансеров генов, участвуют в регуляции их транскрипции, служа эффекторами, тогда как расположенные внутри промоторов ингибируют транскрипцию [67,68]. Последний вариант, видимо, встречается реже, так как недавнее исследование с использованием иммунопреципитации хроматина с модифицированным Z-связывающим белком ADAR1 и последующим высокопроизводительным секвенированием (метод ChIP-Seq) показало прямую корреляцию между формированием Z-ДНК и активной транскрипцией [62].

Кроме того, выяснено, что РНК-полимераза не проходит через Z-участки матрицы ДНК, поэтому расположенные в интронах Z-сайты служат для разделения соседних генов. Напротив, прохождение РНК-полимеразы через B-спираль матрицы сопровождается суперскручиванием пройденных сайтов и переходом их в Z-форму [69]. Так, например, транскрипция гена *c-myc* человека ассоциирована с образованием трех дискретных участков Z-ДНК [70]. При функционировании оперона *E. coli* повышается количество не-B-форм ДНК, что предполагает их регуляторную функцию у этих бактерий [71]. Увеличение уровня экспрессии генов, возможно, достигается за счет снятия торсионного стресса в процессе транскрипции, что продемонстрировано биоинформатической валидацией наложения расположения Z-формирующих последовательностей и CpG-островков в сайтах начала транскрипции [72]. В недавней работе [58] показано, что формирование не-B-форм ДНК, включая Z-ДНК, инициируется негативной суперспирализацией выше сайта начала транскрипции, которая возникает вследствие происходящего рядом процесса транскрипции гена. Известно, что Z-ДНК-формирующий участок белка ADAM-12 функционирует как супрессор транскрипции [68], что говорит о важном функциональном значении связывания специфических белков с Z-ДНК, которое также выражается в регуляции экспрессии генов.

БЕЛКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕСЯ С Z-ДНК

В настоящее время известно, что с Z-ДНК (Z-РНК) связываются как структурные фибриллярные белки, входящие в состав матрикса, так и ферменты, регулирующие молекулярные процес-

сы клетки: белки ADAR1, DLM-I, PKZ, вирусный белок E3L и ряд других. Эти специфические белки, связывающиеся с Z-сайтами при помощи входящих в их состав одного или нескольких $Z\alpha$ -доменов, осуществляют стабилизацию Z-ДНК в клетке (рис. 4, [73]). Предполагается, что $Z\alpha$ -домены данных белков не индуцируют конформационный переход из B-формы в Z-ДНК, а присоединяются уже после формирования Z-структуры и стабилизируют ее [22]. Однако последняя предложенная термодинамическая модель, рассчитанная для белка ZBP1, предлагает альтернативную гипотезу и говорит об индукции B-Z-перехода непосредственно этим белком [74].

$Z\alpha$ -домен принадлежит к $Z\alpha$ -семейству (база данных Pfam: PF02295), которое характеризуется следующей специфической вторичной структурой: $\alpha 1$ - $\beta 1$ - $\alpha 2$ - $\alpha 3$ - $\beta 2$ - $\beta 3$, где α – α -спираль, β – β -лист. $Z\alpha$ -семейство белков принадлежит к суперсемейству ДНК-связывающих белков wHTH (winged helix-turn-helix, или winged helix DNA binding domain superfamily) типа «спираль–поворот–спираль», в котором за узнавание ДНК отвечает спираль $\alpha 3$, а так называемые « β -крылья» (β -wings) представлены $\beta 2$ - $\beta 3$ -листами и связывающей их петлей [75]. Заряженные основания $\alpha 3$ -спирали распознают Z-ДНК за счет электростатического взаимодействия и водородных связей. Связывание с Z-ДНК осуществляется в основном за счет взаимодействия тирозина $\alpha 3$ -спирали с гуанином Z-ДНК. Кроме того, гидрофобные основания « β -крыльев» (например, триптофан и пролин) также участвуют в связывании с Z-ДНК [76]. Однако основой взаимодействия между $Z\alpha$ -доменом белка и Z-ДНК все же является конформационная специфичность. Кроме того, $Z\beta$ -домен белка человека ZBP1 связывается с Z-ДНК, используя другой набор взаимодействующих оснований, что подтверждает большое разнообразие семейства ДНК-связывающих белков wHTH [73].

Биологическая роль Z-ДНК была выяснена благодаря открытию белка ADAR1, взаимодействующего с Z-сайтами ДНК и РНК [77]. ADAR1 – аденин-дезаминаза РНК, которая связывается с Z-сайтами двуцепочечной мРНК и редактирует ее, превращая аденин в инозин, цитозин в урацил и меняя кодоны аминокислот в синтезированной РНК. Таким образом, ADAR1 увеличивает количество белков, кодируемых геном. Связывание этого белка с Z-ДНК позволяет использовать интроны для прямого процессинга экзонов и редактировать синтезированную РНК до ее сплайсинга [78,79]. Ген человека ADAR1 имеет N-концевой $Z\alpha$ -домен, взаимодействующий с Z-ДНК и влияющий на активность экспрессии гена.

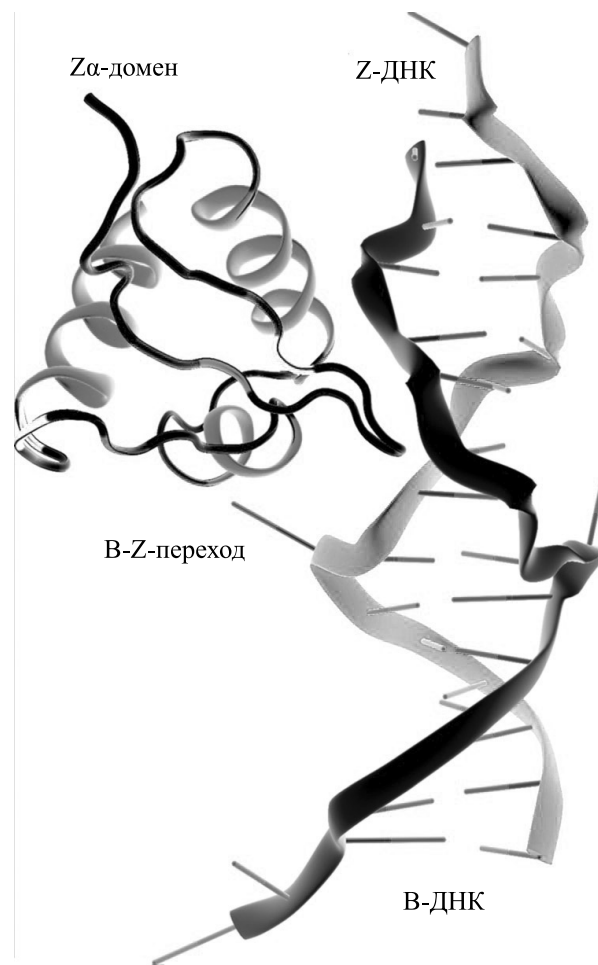


Рис. 4. Взаимодействие $Z\alpha$ -домена Z-ДНК связывающегося белка с Z-ДНК на примере белка ADAR1 [73].

DLM-1 (DAI, ZBP1) – белок, открытый недавно в лимфатических тканях человека и связывающийся с Z-сайтами ДНК. Этот белок инициирует врожденный иммунный ответ путем связывания чужеродных нуклеиновых кислот в цитозоле. Для полной активации ответа (синтез иммуноглобулина) требуются два Z-ДНК-связывающихся домена и один домен, связывающийся с B-ДНК [63,80–82]. В некоторых случаях, например при инфицировании вирусом гриппа А, распознавание вирусной РНК происходит при помощи второго $Z\alpha$ -домена, что в дальнейшем приводит к некрозу или апоптозу зараженной клетки [83,84].

PKZ – РНК-зависимая протеинкиназа, аналог протеинкиназы PKR. Белок PKZ обнаружен в клетках некоторых рыб, а PKR – в клетках других позвоночных. Оба белка играют ключевую роль в противовирусной защите при обнаружении вирусной двуцепочечной РНК в цитоплазме клеток. Однако киназа PKZ, в отличие от PKR, вместо домена, связывающегося с РНК, содержит два домена,

связывающихся с Z-сайтами ДНК [85]. Вирус герпеса карпов кодирует белок ORF112, который имеет собственный Z α -домен и служит ингибитором PKZ [86].

Нуклеолин — ключевой ядерный белок делящихся клеток, тесно связанный с ядерным матриксом и контролирующий транскрипцию рРНК и синтез рибосом. Нуклеолин эффективно связывается с РНК, односторонними участками ДНК и АТ-богатыми сайтами ДНК, содержащими неспаренные основания (потенциальными Z-сайтами) [87].

E3L — белок вируса *Vaccinia virus* из семейства поксвирусов (вирусы оспы), N-концевой домен которого сходен по строению с семейством Z-альфа Z-ДНК-связывающих белков позвоночных. N-концевой домен этого белка способен связываться с Z-ДНК, причем степень летальности вирусов зависит от активности этой связи [88-90].

Зуотин — белок, взаимодействующий с Z-ДНК в клетках дрожжей *Saccaromyces cerevisia* [91].

К числу регуляторных белков человека можно отнести семейство белков ADAM, обладающих свойствами дезинтеграз и металлопротеаз, и закрепленных на мембране клеток [68,92]. Белки ADAM являются трансмембранными, состоящими из четырех доменов, причем первый домен локализован внутри клетки. Они удаляют эктодомены связанных с мембраной рецепторов, факторов роста и цитокинов. Эти белки играют роль молекулярных включателей сигнального пути тирозин-киназного рецептора EGFR, играющего большую роль в ответе клеток на сигналы факторов роста и цитокинов, активируясь через цитоплазматический домен G-белком (GPCR) [93].

Обнаружено, что ген ADAM-12 (a disintegrin and metalloprotease domain-containing protein 12) содержит в первом экзоне консервативный отрицательный регуляторный элемент (NRE), действующий как репрессор транскрипции. Этот элемент содержит повторы последовательности динуклеотида, способного принимать Z-конформацию *in vitro* и *in vivo* [92]. Белки ADAM не связываются с Z-ДНК, но их гены содержат Z-участок, действующий как негативный регуляторный элемент, снижающий экспрессию белка, а при взаимодействии с ядерными белками усиливает транскрипцию. Многочисленное семейство белков ADAM человека связано с процессами оплодотворения, ангиогенеза, нейрогенеза, развития сердца. Кроме того, белок ADAM-12 обладает важной функцией в опухолевых клетках, экспрессируясь в клетках различных видов рака. Его Z-ДНК-формирующий участок функционирует как супрессор транскрипции, обеспечивая сниженный уровень этого белка в большинстве нормальных клеток. В опухолевых клетках функция этого участка снижена, и супрессии тран-

скрипции не происходит. Количество белка повышается при прогрессировании болезни (при раке молочной железы, мочевого пузыря), с повышенной экспрессией белка ADAM-12 связывают начало процесса метастазирования [94].

Z α -мотив типа «спираль—поворот—спираль» был обнаружен у 182 других белков (SMART Domain SM00550), которые являются ортологами белков ADAR1, ZBP1, PKZ, E3L и ORF112 у других видов организмов [73].

Таким образом, функциональная роль белков, связывающихся с Z-ДНК, состоит в том, что они могут служить потенциальными эффекторами транскрипции генов. Предполагают, что образование Z-ДНК в области промотора индуцируется и стабилизируется связавшимся с ней белком. Это предположение подтверждено опытами в одноклеточной системе дрожжей. Показано, что образование Z-ДНК возможно при транскрипции репортерного гена и что сегмент Z-формы в области промотора может играть роль *cis*-элемента регуляции активности гена. Подобные результаты были получены также в системе ремоделирования хроматина человека [95].

Кроме того, Z-ДНК взаимодействует со структурными белками, например, с цитоплазматическими промежуточными филаментами (сIF), устойчиво ассоциированными с ядерным матриксом. Эти белки играют роль цитоскелета и регулятора активности генома. Еще 50 лет назад было показано, что в ядре клетки существует сеть нехроматиновых фибриллярных и глобулярных белковых структур. Термин «ядерный матрикс» был предложен в 1974 году [96]. В клетках эукариот он представляет собой каркасные белковые структуры, служащие для поддержания определенного положения хромосом и петель хроматина. Структура ядерного матрикса динамично изменяется в процессе функционирования ядра клетки. Z-форма ДНК участвует в прикреплении петель ДНК к ядерному матриксу в интерфазных клетках или к скаффолду хромосом в митотических клетках, а также для осуществления процессов репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации ДНК.

Петли хроматина состоят из доменов длиной 20–70 тысяч пар нуклеотидов, а участки ДНК, фиксирующие концы петель ДНК на матриксе («якоря»), довольно длинны (500–1000 пар нуклеотидов) и постоянны. В основном это повторы чередующихся пурин-пиримидиновых нуклеотидов (100–150 пар), обогащенные АТ-парами, или GC-повторы, способные принимать H- или Z-форму. Эти сайты ДНК называют матрикс-ассоциированными участками (MARs). Участки связывания петель ДНК с ядерным матриксом содержат сайты инициации репликации, промоторы, энхансеры и белковые факторы транскрип-

ции, регулирующие активность экспрессии генов [97]. Существуют также динамичные контакты Z-ДНК с ядерным матриксом за счет фосфолипидов [98].

СВЯЗЬ Z-САЙТОВ ДНК С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЧЕЛОВЕКА

В настоящее время существуют свидетельства индукции не-В-формами ДНК нестабильности генома [4,99], которая является характерным признаком ряда заболеваний человека, в частности онкологических, аутоиммунных и неврологических. Установлена структурная роль Z-сайтов ДНК, состоящая в индукции мутагенеза в форме разрывов, больших делеций, рекомбинации, транслокации и амплификации фрагментов генома клетки [100]. Не-В-формы ДНК ассоциированы с «горячими точками» генома, которые подвергаются указанным выше повреждениям [101].

Считают, что Z-форма ДНК вызывает разрывы двойной спирали *in vivo*, поскольку они локализованы главным образом вблизи сайтов, гиперчувствительных к действию ДНКазы I или топоизомеразы II [34,69,102]. ДНКазы I расщепляет односторонние участки ДНК на В-Z-границе, а топоизомераза II предпочитает разрезать Z-ДНК образующие последовательности нуклеотидов. В результате соседних разрывов ДНК образуются делеции [63].

Повышенное содержание левоспиральной Z-формы обнаружено в ДНК гиппокампа мозга человека при болезни Альцгеймера [103–105]. Считают, что Z-ДНК может участвовать в отрицательной регуляции ряда генов системы антиоксидантной защиты при этой болезни. Белки ADAM, гены которых содержат в регуляторных сайтах Z-ДНК-кодирующие последовательности, также связаны с патологическими процессами — болезнью Альцгеймера, артритом, атеросклерозом и диабетом [106].

Также предполагается, что Z-связывающие белки модифицируют считываемую генетическую информацию в относительно короткие периоды времени, хотя это происходит не настолько быстро, как при посттрансляционной модификации. Это больше напоминает механизм «обратной связи», когда альтернативные транскрипты одного гена изменяют ответ мишени, приводя к противоположным результатам. Изменение процессинга таким образом позволяет быстро реагировать на экзогенный стресс. Данный способ регуляции экспрессии генов вероятнее всего имеет индивидуальные различия, связан с различиями в риске развития ряда патологий и имеет особое значение в генах с длинными участками Z-ДНК, особенно при наличии ассоциированных с заболеваниями мутаций [73].

Предполагают, что связывание Z-ДНК с белком ADAR1 играет роль в ответе клеток эукариот на патогены, поскольку этот белок, содержащий Z-связывающийся домен, связан с синтезом интерферона [107,108]. Нарушение (мутация) в функционировании этого белка связано с активацией Alu-повторов (ретротранспозонов) и приводит к развитию синдрома Айкарди–Гутьереса (наследственного заболевания с тяжелыми неврологическими нарушениями). Узнавание Z-формы ДНК белком ADAR активирует белок DICER1, оба они служат для предотвращения распространения ретротранспозонов в геноме человека. Потеря функции белка DICER1 приводит накоплению Alu-повторов и развитию макулодистрофии (возрастной дегенерации сетчатки) [73].

Исследования влияния курения на ткани легких показали появление митохондриальной ДНК в бронхоальвеолярной жидкости как раннее проявление повреждающего действия сигаретного дыма с одновременным уменьшением количества митохондриальной ДНК в клетках легочной ткани. Выявлено, что длительный оксидативный стресс низкого уровня повреждает митохондриальную ДНК, которая выходит в цитоплазму, связывается там с белком ZBP1 и запускает воспалительную реакцию [109].

Нестабильность генома, одной из причин возникновения которой является наличие не-В-форм ДНК, служит предпосылкой злокачественной трансформации клеток, а также является одной из характерных особенностей опухолевых клеток [110]. Опухолевые клетки отличаются от нормальных также ускоренным ростом, утратой дифференцировки, нарушением программированной клеточной гибели (апоптоза), снижением антипролиферативных сигналов и опорой на экзогенные факторы роста, исключением репликативного старения за счет активности теломераз. Все эти признаки сопутствуют нарушению нормального регулирования экспрессии генов [111]. При изучении участков MARs (способных образовывать Z- или H-формы ДНК) в клетках лейкемии СЕМ еще в 1998 году впервые было показано существенное увеличение их количества по сравнению с нормальными клетками [112]. Участие Z-формы ДНК в развитии онкологических заболеваний также подтверждается данными о повышенном синтезе Z-связывающегося белка ADAM-12 при раке молочной железы, печени, желудка, мозга и других локализациях [94]. Кроме того, было показано, что С8-гуаниновые аддукты различных канцерогенных соединений индуцируют образование Z-формы ДНК [113].

Одной из особенностей опухолевых клеток млекопитающих *in vitro* является дисбаланс метилирования геномной ДНК, который вносит значительный вклад в создание генетической и фе-

нотипической нестабильности и в процессы возникновения и развития опухоли. Изменение метилирования цитозина по 5-положению (5mC) проявляется на ранних стадиях злокачественной трансформации клеток млекопитающих и усиливается с развитием опухолей [112,114]. Гиперметилирование CpG-островков, многие из которых локализованы в промоторах генов, является ранним специфическим событием в процессе возникновения опухоли. Гиперметилирование промоторных районов генов-супрессоров опухолевого роста играет важную роль в развитии и прогрессии рака [115,116]. Метилирование CG-последовательностей может вызывать их B-Z-переход и стабилизировать Z-форму, что приводит к инактивации прилежащего гена вследствие стерических препятствий связывания транскрипционных факторов. Этот феномен MAGI (methylation-associated gene inactivation) обнаружен для промоторного региона гена-супрессора опухолевого роста p16^{INK4A} при плоскоклеточном раке легкого [117], для гена ретинобластомы, через белок которого в клетке реализуются антипролиферативные сигналы, а также для генов онко-супрессоров *TP53* и *PTEN* при лимфоме [118]. Обнаружено, что метилирование цитозина (5mC) снижает свободную энергию Z-цепи и тем самым может инициировать B-Z-переход, увеличивая количество ДНК в Z-форме [16].

Данные собственных исследований в области изучения Z-формы ДНК (именовавшейся в ранних работах участками локальной денатурации), которые проводились, начиная с 1985 года, следующие. При сравнительном изучении состояния вторичной структуры ДНК опухолевых и нормальных тканей по скорости расплетания спирали формальдегидом было обнаружено увеличение количества локальных денатурированных участков преимущественно в GC-обогащенных участках ДНК и повышенное метилирование цитозина в ДНК зрелых солидных и асцитных опухолей животных [119]. Количество локальных денатурированных участков коррелировало с содержанием 5-mC. Повышенный уровень локальных денатурированных участков был обнаружен также в ДНК лимфоцитов крови человека при остром и хроническом лейкозе [120,121], что подтверждает участие Z-формы ДНК в развитии онкологических заболеваний. Динамика увеличения количества локальных денатурированных участков была симбатна росту (весу солидных или клеточности асцитных) опухолей мышей. Анализ спектров кругового дихроизма растворов опухолевой ДНК, S-образных кривых связывания ее с нитроцеллюлозными фильтрами при повышении

концентрации NaCl в интервале 0,5–4,5 М, действия бромистого этидия, нуклеазы *SI*, *Hin PI* или тетраоксида осмия – пиридинового реагента показал, что локальные денатурированные участки ДНК обладают свойствами j-сайтов с нарушенными водородными связями, образующимися на границе Z-B участков двойной спирали ДНК. ДНК опухолей оказалась более радиочувствительной, чем в норме по количеству двунитевых разрывов ДНК при воздействии ионизирующей радиации как на растворы ДНК, так и на замороженные клетки [122]. Это может быть объяснимо структурными особенностями Z-сайтов, в которых гуанин, не экранированный молекулой сахара, пространственно более доступен свободным радикалам или другим повреждающим агентам [123]. Можно предположить, что повышенный уровень локальных денатурированных участков (Z-сайтов) в ДНК опухолевых клеток обусловлен активацией процессов репликации и транскрипции.

В наших исследованиях *in vivo* выявлено изменение количества Z-сайтов в ДНК при действии различных агентов: пероксида водорода, производных 2,5-дифенил-оксазола, антиоксиданта фенозана и ионизирующего излучения [124–126]. Это говорит о лабильности данной структуры и участии Z-формы ДНК в неспецифическом ответе клетки на действие факторов различной природы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичная структура ДНК и ее неканонические формы, а также связанные с ними белки играют важную роль в функционировании генома клеток. Роль левоспиральной Z-ДНК при этом неоднозначна: она функционирует как регулятор транскрипции генов, может вызывать деструктивные эффекты, нестабильность генома, которая, в свою очередь, повышает вероятность развития различных заболеваний человека, особенно злокачественных. Z-ДНК может представлять собой новый класс молекулярных мишеней для контроля транскрипции. Кроме того, изучение Z-ДНК, как и других не-B-форм ДНК, важно для понимания механизма развития и терапии ряда заболеваний человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. D. Wells, J. Biol. Chem. **284** (14), 8997 (2009).
2. G. Wang and K. M. Vasquez, Genes **8** (1), 17 (2017).
3. R. D. Wells, Trends Biochem. Sci. **32** (6), 271 (2007).
4. J. Zhao, A. Bacolla, G. Wang, et al., Cell. Mol. Life Sci. **67** (1), 43 (2010).

5. G. Wang, L. A. Christensen, K. M. Vasquez, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103** (8), 2677 (2006).
6. A. Bacolla, J. A. Tainer, K. M. Vasquez, et al., *Nucleic Acids Res.* **44** (12), 5673 (2016).
7. H. Hamada, M. G. Petrino, and T. Kakunaga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **79** (21), 6465 (1982).
8. A. H. Wang, G. J. Quigley, F. J. Kolpak, et al., *Nature* **282**, 680 (1979).
9. A. Rich and S. Zhang, *Nature, Reviews: Genetics* **4** (7), 566 (2003).
10. M. G. McLean, V. W. Lee, and R. D. Wells, *J. Biol. Chem.* **263** (15), 7378 (1988).
11. В. Зенгер, *Принципы структурной организации нуклеиновых кислот* (Мир, М., 1987).
12. D. Chakraborty and D. J. Wales, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **19**, 878 (2017).
13. L. J. Peck and J. C. Wang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80** (20), 6206 (1983).
14. J. Klysik, S. M. Stirdivant, J. E. Larson, et al., *Nature* **290**, 672 (1981).
15. F. M. Pohl and T. M. Jovin, *J. Mol. Biol.* **67**, 375 (1972).
16. N. A. Temiz, D. E. Donohue, A. Bacolla, et al., *PLoS One* **7** (4), e35558 (2012).
17. А. К. Щелкина, Л. Е. Минченкова, В. И. Иванов и др., *Молекуляр. биология* **22** (6), 1562 (1988).
18. В. И. Иванов и Э. Е. Минят, *Биополимеры и клетка* **4** (4), 171 (1988).
19. В. И. Иванов, А. Т. Карапетян, Э. Е. Минят и Я. Садь, *Молекуляр. биология* **27** (5), 1150 (1993).
20. F. Azorin, A. Nordheim, and A. Rich, *EMBO J.* **2**, 649 (1983).
21. A. Nordheim and A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**, 1821 (1983).
22. S. Bae, D. Kim, K. K. Kim, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **133**, 668 (2011).
23. M. Gueron, J. Demaret, and M. Filoche, *J. Biophys.* **78**, 1070 (2000).
24. S. Bae, H. Son, Y. G. Kim, and S. Hohng, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **15** (38), 15829 (2013).
25. T. J. Thomas and T. Thomas, *Biochem. J.* **298**, 485 (1994).
26. B. Hiraks, P. Malgorzata, G. Burt, and J. Laurence, *Anticancer Res.* **16**, 39 (1996).
27. H. Ohishi, M. Odoko, K. Grzeskowiak, et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **366**, 275 (2008).
28. M. L. Howell, G. P. Schroth, and P. S. Ho, *Biochemistry* **35**, 15373 (1996).
29. T. Schwartz, J. Behlke, K. Lowenhaupt, et al., *Nat. Struct. Mol. Biol.* **8**, 761 (2001).
30. D. Bancroft, L. D. Williams, A. Rich, and M. Egli, *Biochemistry* **33**, 1073 (1994).
31. B. Spingler, *Inorg. Chem.* **44**, 831 (2005).
32. B. Spingler and C. Da Pieve, *Dalton Trans.* **5** (9), 1637 (2005).
33. F. M. Pohl, T. M. Jovin, W. Baehr, and I. J. Holbrook, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **69** (12), 3805 (1972).
34. A. Rich, A. Nordheim, and A. H.-J. Wang, *Annu. Rev. Biochem.* **53**, 791 (1984).
35. A. Nordheim, M. L. Pardue, E. M. Lafer, et al., *Nature* **294**, 417 (1981).
36. C. Vaz de Andrade, S. M. Freitas, M. M. Ventura, et al., *Biochim. Biophys. Acta* **1726** (3), (2005).
37. C. C. Hardin, D. A. Zarling, S. K. Wolk, et al., *Biochemistry* **27**, 4169 (1988).
38. P. W. Davis, K. Hall, P. Cruz, et al., *Nucl. Acids Res.* **14**, 1279 (1986).
39. B. Dumat, A. F. Larsen, and L. M. Wihelmsson, *Nucl. Acids Res.* **44**, e101 (2016).
40. M. Lee, S. H. Kim, and S.-C. Hong, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107**, 4985 (2010).
41. S. Harvey, *Nucl. Acids Res.* **11**, 4867 (1983).
42. A. H. Wang, G. J. Quigley, F. J. Kolpak, et al., *Nature* **282** (5740), 680 (1979).
43. W. Saenger and U. Heinemann, *FEBS Lett.* **257**, 223 (1989).
44. W. Lim and Y. P. Feng, *Biophys. J.* **88**, 1593 (2005).
45. P. S. Ho, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 9549 (1994).
46. S. C. Ha, K. Lowenhaupt, A. Rich, et al., *Nature* **437**, 1183 (2005).
47. M. A. Fuertes, V. Cepeda, C. Alonso, and J. M. Pérez, *Chem. Rev.* **106**, 2045 (2006).
48. D. Kim, J. Hur, J. Hoon, et al., *Nucl. Acids Res.* **46** (19), 10504 (2018).
49. D. Kim, S. Reddy, D. Y. Kim, et al., *Nucl. Acids Res.* **37**, 4353 (2009).
50. C. M. A. Gangemi A. D'Urso, G. A. Tomaselli, et al., *J. Inorg. Biochem.* **173**, 141 (2017).
51. T. J. Tharnann, R. C. Lord, A. H. Wang, and A. Rich, *Nucl. Acids Res.* **9**, 5443 (1981).
52. A. Rich, A. Nordheim, and A. H.-J. Wang, *Annu. Rev. Biochem.* **53**, 797 (1984).
53. M. Kyriakidou, J. Anastassopoulou, A. Tsakiris, et al., *In Vivo* **31** (6), 1131 (2017).
54. A. Rich and S. Zhang, *Nature, Reviews: Genetics* **4** (7), 566 (2003).
55. Б. П. Уланов, А. А. Вехер, Т. И. Маторина и др., *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* **2**, 29 (1989).
56. E. M. Lafer, A. Möller, A. Nordheim, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 3546 (1981).
57. U. Kuhnlein, S. S. Tsang, and J. Edwards, *Nature* **287**, 363 (1980).
58. F. Kouzine, D. Wojtowicz, L. Baranello, et al., *Cell Syst.* **4** (3), 344 (2017).
59. E. Palecek, P. Boublikova, and P. Karlovsky, *Gen. Physiol. Biophys.* **6** (6), 593 (1987).
60. Б. П. Уланов, Т. И. Маторина, А. И. Богущ и Ю. М. Румянцев, *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология* **4**, 26 (2002).

61. В. И. Киселев и А. М. Поверенный, Молекуляр. биология **21** (6), 1551 (1987).
62. S. I. Shin, S. Ham, J. Park, et al., DNA Research **23** (5), 477 (2016).
63. K. Kim, B. Khayrutdinov, C-K. Lee, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **108** (17), 6921 (2011).
64. A. Nordheim and A. Rich, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **80** (7), 1921 (1983).
65. A. Herbert and A. Rich, Genetica **106** (1–2), 37 (1999).
66. G. P. Schroth, P. J. Chou, and P. S. Ho, J. Biol. Chem. **267** (17), 11846 (1992).
67. A. Nordheim and A. Rich, Nature **303**, 674 (1983).
68. B. K. Ray, S. Dhar, A. Shakya, and A. Ray, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **108** (1), 103 (2011).
69. L. Liu and J. C. Wang, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **84**, 7024 (1987).
70. S. Wolf, B. Wittig, and A. Rich, Biochim. Biophys. Acta **126**, 294 (1995).
71. X. Du, D. Wojtowicz, A. A. Bowers, et al., Nucleic Acids Res. **41** (12), 5965 (2013).
72. P. Khuu, M. Sandor, J. DeYoung, and P. S. Ho, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **104**, 16528 (2007).
73. A. Herbert, Commun. Biol. **2**, 7 (2019).
74. A. R. Lee, N. H. Kim, Y. J. Seo, et al., Molecules **23** (11), (2018).
75. M. Schade, C. J. Turner, K. Lowenhaupt, et al., EMBO J. **18** (2), 470 (1999).
76. T. Schwartz, M. Rould, K. Lowenhaupt, et al., Science **284**, 1841 (1999).
77. A. Wittig, T. Dorbic, and A. Rich, J. Cell Biol. **108**, 755 (1989).
78. A. Herbert, K. Lowenhaupt, J. Spitzner, and A. Rich, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **92**, 7590 (1995).
79. A. Herbert, J. Alfken, Y. G. Kim, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **94**, 8421 (1997).
80. T. Schwartz, J. Behlke, K. Lowenhaupt, et al., Nat. Struct. Biol. **8** (9), 761 (2001).
81. S. Rothenburg, T. Schwartz, F. Koch-Nolte, and F. Haag, Nucl. Acids Res. **30** (4), 993 (2002).
82. A. Takaoka, Z. Wang, M.K. Choi, et al., Nature **448** (7152), 501 (2007).
83. R. J. Thapa, J. P. Ingram, K. B. Ragan, et al., Cell Host Microbe. **20** (5), 674 (2016).
84. S. Kesavardhana, T. Kuriakose, C. S. Guy, et al., J. Exp. Med. **214** (8):2217 (2017).
85. M. de Rosa, S. Zacarias, and A. Athanasiadis, Nucl. Acids Res. **41** (21), 9924 (2013).
86. K. Kuś, K. Rakus, M. Boutier, et al., J. Biol. Chem. **290** (52), 30713 (2015).
87. S. Rothenburg, F. Koch-Nolte, A. Rich, and F. Haag, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **98**, 8985 (2001).
88. Y-G. Kim, M. Muralinath, T. Brandt, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **100** (12), 6974 (2003).
89. Y-G. Kim, K. Lowenhaupt, D. B. Oh, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **101** (6), 1514 (2004).
90. T. A. Brandt and B. L. Jacobs, J. Virol. **75**, 850 (2003).
91. S. Zhang, C. Lockshin, A. Herbert, et al., EMBO J. **11** (10), 3787 (1992).
92. B. K. Ray, S. Dhar, A. Shakya, and A. Ray. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. **108** (1), 103 (2011).
93. A. J. Groot and M. A. Vooijs, Adv. Exp. Med. Biol. **727**, 15 (2012).
94. B. K. Ray, S. Dhar, C. Henry, et al., Cancer Res. **73** (2), 736 (2013).
95. H. Liu and K. Zhao, Methods Enzymol. **377**, 412 (2004).
96. R. Berezney and D. S. Coffey, Biochem. Biophys. Res. Commun. **60** (4), 1410 (1974).
97. H. H. Heng, S. Goetze, C. J. Ye, et al., J. Cell Sci. **117**, 999 (2004).
98. P. Krishna, B. P. Kennedy, D. M. Waisman, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA **87** (4), 1292 (1990).
99. G. Wang, K. M. Vasquez, Mutat. Res. **598** (1–2), 103 (2006).
100. A. Bacolla and R. D. Wells, Mol. Carcinog. **48** (4), 273 (2009).
101. N. C. Popescu, Cancer Lett. **192**, 1 (2003).
102. E. Kas and U. K. Laemmli, EMBO J. **11**, 4973 (1992).
103. M. Hegde, S. Anitha, K. S. Latha, et al., J. Mol. Neurosci. **22** (1–2), 19 (2004).
104. P. Vasudevaraju, Bharathi, R. M. Garruto, et al., Brain Res. Rev. **58**, 136 (2008).
105. A. Suram, J. K. S. Rao, K. S. Latha, and M. A. Viswamitra, NeuroMol. Med. **2**, 289 (2002).
106. E. P. C. van der Vorst, C. Weber, and M. M. P. C. Donners. Thromb. Haemost. **118** (7), 1167 (2018).
107. S. K. Ng, R. Weissbach, G. E. Ronson, and A. D. Scadden, Nucl. Acids Res. **41** (21), 9786 (2013).
108. G. I. Rice, P. R. Kasher, G. M. Forte, et al., Nat. Ge et. **44** (11), 1243 (2012).
109. B. Szczesny, M. Marcatti, A. Ahmad, et al., Sci. Rep. **8** (1), 914 (2018).
110. Е. Н. Имянитов и К. П. Хансон, Молекулярная онкология: клинические аспекты (СПбМАПО, СПб., 2007).
111. B. Vogelstein and K. W. Riinzler, Nature Medicine **10** (8), 789 (2004).
112. S. B. Baylin, Proc. Am. Thorac. Soc. **9** (2), 64 (1998).
113. V. Vongsutilers and P. M. Gannett, Org. Biomol. Chem. **16** (13), 2198 (2018).
114. K. D. Robertson and P. A. Jones, Carcinogenesis **21** (3), 461 (2000).
115. P. A. Jones, Nat. Rev. Genet. **13**, 484 (2012).
116. S. Sharma, T. K. Kelly, and P. A. Jones, Carcinogenesis **31**, 27 (2009).
117. S. B. Baylin, J. G. Herman, J. R. Graff, et al., Adv. Cancer Res. **72**, 141 (1998).
118. D. Hanahan and R.A. Weinberg, Cell **100**, 57 (2000).

119. Г. П. Жижина, К. Е. Круглякова, И. Н. Тодоров и Н. М. Эмануэль, Успехи соврем. биологии **101** (1), 3 (1986).
120. Г. П. Жижина, С. И. Скалацкая, Е. Ф. Бунина и др., Гематология и трансфузиология **28** (2), 9 (1983).
121. Г. П. Жижина, А. Б. Медина, А. С. Наваррете и Г. П. Троицкая, Биохимия **57** (11), 1627 (1992).
122. Г. П. Жижина, Е. Ф. Бунина, С. И. Скалацкая и В. А. Шарпаты, ДАН СССР **281** (6), 1466 (1985).
123. G. Wang and K. M. Vasquez, Front. Biosci. **12**, 4424 (2007).
124. Г. П. Жижина и Т. М. Палиевская, Радиационная биология. Радиоэкология **43** (2), 147 (2003).
125. Г. П. Жижина, Т. М. Заварыкина, Е. Б. Бурлакова и др., Радиационная биология. Радиоэкология **45** (1), 56 (2005).
126. Г. П. Жижина, Т. М. Заварыкина, Е. М. Миль и Е. Б. Бурлакова, Радиационная биология. Радиоэкология **47** (4), 414 (2007).

The Structural and Functional Properties of Z-DNA

T.M. Zavarykina, M.V. Atkarskaya, and G.P. Zhizhina

Emanuel Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, ul. Kosygina 4, Moscow, 119334 Russia

This review covers the stages of studying left-helical Z-DNA forms, from its opening in 1979 until the present time. It is shown the repetitive nucleotide sequences capable to B-Z transition, and factors that initiate the transition and stabilizing Z-DNA, including the non-histone proteins, which interact with the Z-sites. The most important result of this research is to prove the presence of this form in eukaryotic DNA and its role in the regulation of gene transcription. Also the assumption of Z-DNA participation in the induction of a number of human pathologies is expressed.

Keywords: DNA, Z-form, non-B-forms, Z-DNA-binding protein, regulation of transcription, genome instability