

МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ВНУТРЕННЕ-НЕУПОРЯДОЧЕННЫХ ХВОСТОВ ГИСТОНОВ В СОСТАВЕ НУКЛЕОСОМ

Федулова А.С., Моторин Н.А., Шаряфетдинова А.С., Армеев Г.А., Шайтан А.К.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический ф-т, кафедра Биоинженерии г. Москва, Ленинские горы, 1-73, 119234 a.kniazeva@intbio.org

Хроматин – как форма хранения и функционирования генома человека – представляет собой сложно-организованный и динамичный комплекс белков с ДНК и РНК. Наименьшей повторяющейся единицей хроматина является нуклеосома, состоящая из октамера белков-гистонов и двух неполных витков ДНК. Основные динамические моды с функциональным значением для нуклеосомной ДНК и глобулярной части гистонов были показаны, в том числе, в атомистическом приближении (методом молекулярной динамики, подробно описано в обзоре [1]). Однако большую роль в регуляции работы генома играют концевые внутренне-неупорядоченные регионы гистонов – гистоновые хвосты. Они несут на себе большинство сайтов пост-трансляционных модификаций – эпигенетических меток. Моделирование внутренне-неупорядоченных белков представляет техническую сложность. Отсутствие элементов вторичной структуры делает конформационный ансамбль трудным для воспроизведения на тех временах, которые на данный момент доступны в атомистической динамике. Показано, что хвосты гистонов в составе нуклеосом могут взаимодействовать с ДНК, формируя набор квазистационарных состояний, переход между которыми происходит в микросекундном масштабе времен. Также известно, что использование классических протоколов не воспроизводит динамических свойств внутренне-неупорядоченных белков. В частности, расхождения были показаны в сравнении параметров, аналогичных скоростям релаксации, с параметрами, обнаруженными с помощью ЯМР экспериментов. В данный момент ряд групп ведет работу по развитию силовых полей и моделей воды, которые лучше воспроизводят динамику внутренне-неупорядоченных белков.

В ходе работы были проведены ряд расчетов траекторий классической молекулярной динамики нуклеосом в явном растворителе (модель воды OPC). Было проведено моделирование в разном ионном окружении (50, 100 и 150 mM NaCl, 50, 100 и 150 mM KCl). Также было исследовано влияние длины свободной ДНК на динамику хвостов, в частности N-хвоста H3 и C-хвоста H2A гистонов. Детально описаны ДНК-гистоновые взаимодействия, лежащие в основе взаимодействия хвостов с ДНК. Работа поддержана грантом РФФ № 23-74-10012. Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова и суперкомпьютера «МГУ-270» МГУ имени М.В. Ломоносова.

Литература.

1. Fedulova, A.S.; Armeev, G.A.; Romanova, T.A.; Singh-Palchevskaia, L.; Kosarim, N.A.; Motorin, N.A.; Komarova, G.A.; Shaytan, A.K. Molecular Dynamics Simulations of Nucleosomes Are Coming of Age. WIREs Comput. Mol. Sci. 2024, 14, e1728. <https://doi.org/10.1002/wcms.1728>.