

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИКИ ГИСТОНОВЫХ ХВОСТОВ В СОСТАВЕ НУКЛЕОСОМЫ И ИХ УЧАСТИЕ В ОТКРУЧИВАНИИ НУКЛЕОСОМНОЙ ДНК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ В РАЗНЫХ МОДЕЛЯХ ВОДЫ

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

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический ф-т,
каф. Биоинженерии, 119234, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, E-mail:
motorin_n@inbox.ru

Корректное описание структуры и динамики гистоновых хвостов в составе нуклеосомы — один из ключевых вопросов для понимания эпигенетических процессов, обеспечивающих функционирование генома эукариот. Изучение гистоновых хвостов усложняется тем, что они неупорядоченные. Перспективным подходом является комбинирование методов ЯМР и молекулярной динамики (МД). Рассчитанные в ЯМР-эксперименте скорости релаксации R1 и R2 и параметр порядка S2 можно сопоставлять с аналогичными параметрами, рассчитанными из МД-траекторий, что позволяет выбрать корректные условия моделирования неупорядоченных белков. Наряду с часто используемой в МД расчета моделью воды TIP3P, существуют специализированные модели воды для моделирования неупорядоченных белков.

Мы использовали модель нуклеосомы PDB ID 1KX5 с полноразмерными гистоновыми хвостами. Моделирование проводили в силовом поле Amber14SB+suffix в программе GROMACS2020 при 300 K, 150 mM NaCl. Для расчета помимо Tip3p модели также были выбраны OPC, TIP4P/2005, TIP4P-D, CAIPi3P. Мы рассчитывали S2 аминокислотной группы при пептидной связи для каждого аминокислотного остатка. Для этого из траектории МД вычислялась функция корреляции, которая затем аппроксимировалась тремя экспонентами.

Анализировали профили S2 для гистона H3 как наиболее интересного для исследования, поскольку показано участие H3-хвоста в откручивании ДНК. Наименьшее значение S2 для H3-хвоста показано при моделировании в присутствии TIP4P-D, когда значение S2 глобулярной части гистона было приближено к результатам моделирования в присутствии модели воды TIP3P. В присутствии модели TIP4P-D опосредованное H3-хвостом откручивание ДНК происходило на наиболее ранних временах моделирования, а также наблюдалось обратное прикручивание. Раннее откручивание объясняется тем, что эта модель воды обеспечивает большую конформационную подвижность хвоста, поэтому конформация хвоста, обеспечивающая откручивание, появляется раньше. Эти результаты согласуются с недавней работой [1], согласно которой моделирование нуклеосом в присутствии TIP4P-D наилучшим образом согласуется с данными ЯМР. В дальнейшем планируется получение препаратов нуклеосом с меченым гистоном H3 для дополнительной валидации нашей гипотезы методом ЯМР. Работа поддержана грантом РФФИ № 23-74-10012.

Литература.

1. *Rabdano S.O., et.al.* Histone H4 Tails in Nucleosomes: a Fuzzy Interaction with DNA *Angew Chem Int Ed Engl.* **Vol. 60**, No. 12, Year 2021. Pp. 6480-6487.