

## Молекулярное моделирование пластичности димеров гистонов H3-H4

Научный руководитель – Шайтан Алексей Константинович

*Поспелова Юнона*

*Студент (бакалавр)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия  
*E-mail: pospelova.yunona.2015@post.bio.msu.ru*

Основным структурным элементом хроматина являются нуклеосомы. Они состоят из части молекулы ДНК, обернутой вокруг комплекса гистоновых белков [1]. Нуклеосомы не только способствуют компактизации ДНК внутри ядра, но и принимают важное участие в процессах транскрипции и репарации. Состав и перемещение нуклеосом осуществляется специальными белковыми комплексами - ремоделерами. Недавно было показано, что взаимодействие различных белковых комплексов с нуклеосомой вызывает внутренние структурные перестройки в гистоновом октамере [2]. В этом свете актуальной является проблема изучения внутренней динамики белковой части нуклеосомы, в частности димеров гистонов H3-H4.

Подобного рода пластичность трудно измерять экспериментально, поэтому в работе были использованы методы молекулярного моделирования, в частности метод молекулярной динамики в силовом поле AMBER14SB. Димер H3-H4 был получен из структуры нуклеосомы 1KX5 из банка данных PDB. Подвижные концевые участки гистонов были максимально обрезаны. Белковый комплекс был помещен в расчетную ячейку с отступом от молекулы 2 нм с водой (модель воды TIP3P) и концентрацией ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  150 мМ. Было создано две системы с димером гистонов H3-H4: с молекулой ДНК длиной 30 нп и без нее. Была проведена полноатомная молекулярная динамика этих, длина траектории составила 2 мкс. Затем были созданы еще две аналогичные системы с мутациями. Аминокислоты лейцин-82 и фенилаланин-104 в гистоне H3, а также валин-43 и валин-81 в H4 были заменены на цистеины. Мутации были проведены в соответствии с экспериментальной статьей [2]. После этого обе системы также исследовали методом полноатомной молекулярной динамики.

Дальнейший анализ траекторий позволил проследить внутренние конформационные изменения димера H3-H4. Флуктуации аминокислот систем с мутациями в обоих случаях оказывалась меньше, чем в системах без них. Для всех аминокислот была рассчитана площадь пространства, доступного растворителю. Анализ проведенного эксперимента показал важность влияния внутренней пластичности димеров H3-H4.

Работа была выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова. Работа была поддержана грантом РФФИ №18-74-10006.

### Источники и литература

- 1) Luger K, Mäder AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ: Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. // Nature 1997, 389:251
- 2) Sinha KK, Gross JD, Narlikar GJ: Distortion of histone octamer core promotes nucleosome mobilization by a chromatin remodeler. // Science 2017, 355:245