

# МОДЕЛИРОВАНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН КОМПЛЕКСОВ БЕЛКОВ И НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Шайтан А.К.

НТУ "Сириус", Олимпийский пр-т 1, 354340, Сочи, Россия Биологический факультет,  
Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова, 1-12 Ленинские горы,  
Москва, 119991, Россия

Нуклеиновые кислоты ДНК и РНК являются основными носителями информации в живой природе. Ключом к пониманию того, каким образом происходит интерпретация, модификация, копирование генетической информации, является понимание взаимодействия нуклеиновых кислот с белками. Подобное понимание требуется и во многих задачах биоинженерии, связанных с узнаванием последовательностей нуклеиновых кислот, их модификацией, редактированием, регуляцией экспрессии генов. Для рационального понимания процессов взаимодействия белков с нуклеиновыми кислотами и дизайна функциональных систем важную роль играют методы компьютерного моделирования. Подходы к моделированию комплексов нуклеиновых кислот можно разделить на несколько групп: методы атомистической молекулярной динамики, методы огрубленного моделирования и методы интегративного моделирования. Методы молекулярной динамики позволяют исследовать конформационную подвижность систем с атомистическим разрешением, однако обладают серьезными ограничениями, связанными с возможными временами расчета и точностью силовых полей. Из-за заряженной природы нуклеиновых кислот их параметризация в классических силовых полях вызывает большие сложности, чем параметризация белков. Методы огрубленного моделирования нуклеиновых кислот возможны как на основе крупно-зернистого представления, так и на основе представления ДНК в динуклеотидном приближении с заданием потенциала на параметры отклонения нуклеотидных пар вдоль по цепи ДНК. Методы интегративного моделирования позволяют учитывать при построении моделей экспериментальные данные различной природы, в том числе данные различных биофизических и биохимических экспериментов.

В докладе обсуждается применение различных подходов молекулярного моделирования для изучения комплексов белков и нуклеиновых кислот на примере нуклеосом, супрануклеосомной структуры хроматина и систем узнавания последовательностей нуклеиновых кислот на основе dCas9 белков. Последняя задача является примером применения методов моделирования для молекулярного дизайна функциональных комплексов нуклеиновых кислот и белков. Задача сводится к определению оптимальной посадки двух dCas9 белков на ДНК так, чтобы присоединенные к ним функциональные домены репортерных белков находились на расстоянии оптимального взаимодействия. Репортерные белки могут представлять из себя пару флуоресцентных белков, взаимодействующих по механизмам Ферстеровского резонансного переноса энергии, или пару сплит-доменов фермента (например, бета-лактамазы или люциферазы), которые при взаимодействии формируют функциональный фермент. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 19-34-51053.