

## МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ НУКЛЕОСОМ ПРИ СВЯЗЫВАНИИ ПЕПТИДАМИ LANA И CENP-C

Федулова А.С., Армеев Г.А., Шайтан А.К.

Московский Государственный университет им. М.В. Ломоносова, Биологический ф-т, каф. биоинженерии, Россия, Москва, 119991, Ленинские горы, 1/73, E-mail: a.kniazeva@intbio.org

Нуклеосомы являются базовыми единицами хроматина эукариот. Они представляют собой комплекс ДНК с белками-гистонами. На поверхности нуклеосомы имеется регион, в котором пространственно сближены отрицательно-заряженные аминокислотные остатки гистонов H2A и H2B, — кислотный лоскут. С кислотным лоскутом взаимодействуют многие белки, формируя электростатические контакты. Так, положительно-заряженные вирусный пептид LANA1-22 и мотив центрального белка CENP-C (CENP-Смотив) также взаимодействуют с кислотным лоскутом, как показали структурные исследования (PDB ID 1ZLA и 4X23).

В представленной работе было проведено построение атомистических моделей нуклеосом с LANA и CENP-C пептидами. Число копий пептидов на одну нуклеосому отличалось в соответствии с кристаллическими структурами нуклеосом с пептидами (PDB ID 1ZLA и 4X23 соответственно). Были проведены расчеты молекулярной динамики нуклеосом с каждым пептидом (3 запуска по 700 нс динамики нуклеосом с одной копией LANA и 2 запуска по 1300 нс с двумя копиями CENP-C). Расчеты проводились в NpT ансамбле при 300 К и 1 бар, в окружении воды модели TIP3P и ионов Na и Cl в концентрации 150 мМ. Более детально методы описаны в работе [1].

В результате анализа МД траекторий были выявлены ключевые контакты для взаимодействия пептидов с кислотным лоскутом нуклеосомы, в том числе аргининовый якорь. Другим важным наблюдением оказалось, что укорочение пептида LANA на несколько конечных остатков (неразрешенных в структуре 1ZLA и не формирующих стабильных контактов с нуклеосомой) приводит к дестабилизации комплекса с нуклеосомой и ”открыванию” пептида. Также было показано влияние связывания пептидов на динамику и геометрию нуклеосомы. В частности, LANA увеличивает изгиб H2A-H2B димера нуклеосомы. А для CENP-C-связанной нуклеосомы было показано увеличение расстояния между  $\alpha$ С-спиралями двух копий H2A гистона в нуклеосоме. Таким образом, был изучен механизм взаимодействия пептидов LANA и CENP-C с нуклеосомой, а также показано влияние связывания на геометрию и динамику самой нуклеосомы. Описанные результаты вошли в состав работы, опубликованной в 2023 году [1]. Работа поддержана грантом РФФ № 19-74-30003. Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.

1. Oleinikov, P.D., Fedulova, A.S. et al. Interactions of Nucleosomes with Acidic Patch-Binding Peptides: A Combined Structural Bioinformatics, Molecular Modeling, Fluorescence Polarization, and Single-Molecule FRET Study. *Int. J. Mol. Sci.* 2023.