

КОМПЛЕКСНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПЕПТИДОВ С ВЫСОКОЙ АФФИННОСТЬЮ К «КИСЛОТНОМУ ЛОСКУТУ» ДИМЕРА ГИСТОНОВ H2A-H2B И НУКЛЕОСОМ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫМИ МЕТОДАМИ

Олейников П.Д., Федулова Ф.С., Армеев Г.А., Моторин Н.А., Сингх-Пальчевская Л.Р., Сивкина А.Л.¹, Фескин П.Г., Глухов Г.С.², Афонин Д.А., Комарова Г.А.³, Кирпичников М.П.⁴, Студитский В.М.⁵, Феофанов А.В., Шайтан А.К.

МГУ им. М. В. Ломоносова, Биологический факультет, каф. Биоинженерии, Россия, 11999, Москва, Ленинские горы 1, стр. 2, E-mail: pasha.olejnikoff@yandex.ru

¹Институт биологии гена РАН, Россия, 119334, Москва, ул. Вавилова 34/5

²Университет МГУ-ППИ в Шэньчжэне, Биологический факультет, Китай, 518172, Шэньчжэнь

³МГУ им. М. В. Ломоносова, Физический факультет, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы 1, стр. 2

⁴Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова, РАН, Россия, 117997, Москва, улица Миклухо-Маклая 16/10

⁵Fox Chase Cancer Center, USA, PA 19111, Philadelphia

Организация жизненно важных клеточных процессов в ядрах эукариотических клеток опосредована функционированием хроматина - комплекса ДНК и гистоновых белков. На поверхности структурно-функциональной единицы хроматина (нуклеосомы) расположен отрицательно заряженный участок в области димера H2A-H2B, который служит платформой для связывания различных белков хроматина и называется «кислотный лоскут». Изучение взаимодействия нуклеосом с белками и пептидами с высокой аффинностью к кислотному лоскуту может быть полезно не только с фундаментальной, но и с прикладной точек зрения.

В данной работе был применен ряд вычислительных и экспериментальных подходов для изучения взаимодействия таких пептидов с нуклеосомами. В ходе анализа базы данных PDB и молекулярного моделирования была выявлена вариабельность паттернов взаимодействия изучаемых пептидов с «кислотным лоскутом» и важность непостоянных меж-атомных взаимодействий в поддержании стабильности комплекса нуклеосома:пептид. Была также оценена субмикромольная константа диссоциации комплекса нуклеосома с пептидом вирусного антигена LANA(1-22) с использованием метода поляризации флуоресценции и показана специфичность такого взаимодействия. Кроме того, нами показано стабилизирующее действие пептидов LANA(1-22) и CENP-Cmotif на структуру нуклеосом на основании результатов молекулярного моделирования и spFRET-микроскопии.

Полученные результаты расширяют понимание моделей взаимодействия белков хроматина и дают новые представления о потенциальном применении нуклеосом-связывающих пептидов для направленной регуляции функционирования генома. Работа выполнена при поддержке гранта Российского Научного Фонда (номер 19-74-30003).