

ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НУКЛЕОСОМ С КАНОНИЧЕСКИМ ГИСТОНОМ H2A И ЕГО ВАРИАНТНОЙ ФОРМОЙ H2A.Z

Князева 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, д. 1, стр. 73, Тел.:
+7(985)0616306, E-mail: a.kniazeva@intbio.org

ДНК в клетках эукариот и археобактерий упакована в хроматин, базовым элементом которого являются нуклеосомы - белковые комплексы, кор которых в классическом варианте образован тетрамером гистонов H3-H4 и двумя димерами H2A-H2B. Реализация генетической информации и ее регуляция зависит от динамических особенностей нуклеосом. В частности, замены канонических гистонов на их варианты формы в составе нуклеосом характерны для определенных функциональных участков генома и стадий клеточного цикла. Одним из универсальных для эукариот вариантов гистона H2A является гистон H2A.Z. В клетке замену канонического димера H2A-H2B на димер с вариантной формой осуществляет ремоделирующий комплекс из семейства INO80 (SWR1 у дрожжей и SRCAP у человека). На данный момент остается неизвестным, какие именно динамические особенности димеров являются ключевым отличием при узнавании ремоделером и при выполнении специфических функций.

В рамках данной работы были проведены расчеты траекторий методом полноатомной молекулярной динамики комплексов ДНК и гистонов с укороченными хвостами. Проведено сравнение динамических характеристик димеров в окружении 30 пн ДНК и полноразмерных нуклеосом, несущих в составе канонические H2A, замещенные по одной или двум позициям (в соответствии с вариантом H2A.Z) H2A и варианты H2A.Z. Для построения систем использовались кристаллические структуры нуклеосом (PBD IDs: 1KX5, 3LZ0, 1F66).

При сравнении динамики полных нуклеосом с каноническим H2A и вариантом H2A.Z было показано усиление динамики ДНК и интенсивное движение отворачивания в системе с вариантной формой. Аналогичный эффект был обнаружен в системах димер-ДНК при внесении одной замены в положении H2A47 (замена Gly на Lys) и системе с двумя заменами в положениях H2A47 (Gly на Lys) и H2A49 (Pro на Ala) (данные позиции, согласно экспериментальным данным, являются критическими при узнавании ремоделером). Таким образом, показан эффект дестабилизации сайтов связывания в системах с замещенными H2A и вариантном H2A.Z. Также показаны некоторые отличия в пластичности элементов гистонового фолда рассматриваемых систем, что, вероятно, определяет устойчивость сайтов взаимодействия гистонов с ДНК.

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