

# ВЛИЯНИЕ ТОЧЕЧНОЙ ЗАМЕНЫ A40S В ГИСТОНЕ H2A НА СТАБИЛЬНОСТЬ И ДИНАМИКУ НУКЛЕОСОМ: ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Косарим Н.А., Шайтан А.К.<sup>1</sup>

МГУ имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, Россия, 119234, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12, E-mail: n.kosarim@intbio.org

<sup>1</sup>Институт биологии гена, Россия, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5

Гистоны являются ключевым элементом упаковки эукариотической ДНК и характеризуются высокой степенью консервативности. Даже единичные аминокислотные замены в гистонах могут существенно повлиять на структуру и динамику нуклеосом. Примером такой замены является H2A A40S, которая встречается в некоторых канонических изоформах гистона H2A, уровень экспрессии генов которых снижен при некоторых онкологических заболеваниях [1]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что H2A A40S снижает термостабильность нуклеосом [2]. Существуют предположения, что этот эффект может быть связан с нарушением гидрофобных взаимодействий [3] и водородных связей [4] между гистонами. Однако точные структурно-динамические механизмы, лежащие в основе дестабилизации нуклеосом вследствие данной замены, до сих пор до конца не изучены.

В связи с этим, целью настоящей работы было исследование механизмов влияния замены H2A A40S на стабильность и динамику нуклеосом методом молекулярной динамики. Нами были получены и проанализированы полноатомные траектории нуклеосом дикого типа и мутантной формы, содержащей замену A40S, общей продолжительностью более 4 микросекунд.

Проведенное сравнительное моделирование показало, что замена H2A A40S приводит к дестабилизации нуклеосомы, что выражается в более интенсивном разворачивании нуклеосомной ДНК. Данный эффект объясняется локальной реорганизацией внутринуклеосомных взаимодействий, способствующей ослаблению связывания гистона H2B с ДНК. Работа поддержана грантом РФФ № 21-64-00001-П.

## Литература.

1. *Shah S. et al.* Histone H2A isoforms: Potential implications in epigenome plasticity and diseases in eukaryotes // *Journal of Biosciences*. **45**, 1, 2020, 4.
2. *Tanaka, H. et al.* Biochemical and structural analyses of the nucleosome containing human histone H2A.J. // *The journal of biochemistry*. **167**, 4, 2020, 419–427.
3. *Singh R. et al.* Replication-dependent histone isoforms: a new source of complexity in chromatin structure and function // *Nucleic acids research*. **46**, 17, 2018, 8665-8678.
4. *Kosarim N. et al.* Molecular dynamics simulations of nucleosomes containing histone variant H2A.J // *International Journal of Molecular Sciences*. **25**, 22, 2024, 12136.