



האוניברסיטה העברית בירושלים  
The Hebrew University of Jerusalem

The Hebrew University of Jerusalem  
Faculty of Mathematics and Sciences  
School of Computer Science and Engineering

Master of Science Thesis

**De-Novo prediction of HDAC 8 non-histone substrates  
based on computational structural modeling**

By

**Lior Zimmerman**

Supervisor: Ora Schueler - Furman

October 2013, Jerusalem, Israel

To my parents.

## **Abstract**

Histone deacetylases (HDAC) are a class of enzymes that catalyze the deacetylation of histones in the cell nucleus, subsequently altering the chromatin state. One of the members of this class, HDAC 8 is one of the most intriguing: It is biologically involved in skull morphogenesis and metabolic control of the ERR- $\alpha$ /PGC1- $\alpha$  transcriptional complex and is the only member of the HDAC superfamily that performs as a monomer. Recent and exciting evidence shows that this enzyme has the ability to catalyze non - histone substrates, for example p53 and more intriguingly, its specificity changes as a function of its co-factors (Fe or Zn).

All these interesting properties have led us to a quest to decipher the mechanism of this enzyme substrate specificity under different conditions. By applying different machine learning techniques, together with the FlexPepBind protocol that was previously developed in our lab to evaluate binding ability of linear segments based on structural models of the interaction, we hope to be able to de-novo predict binding partners of this unique protein.

## תקציר

היסטון דה-אצטילזות הן משפחה של אנזימים המזרזים את תגובת הדה-אצטילציה של החלבונים ההיסטוניים בגרעין התא, תהליך המוביל בסופו לשינוי במצב הפתיחות של הכרומטין. אחד מחברי משפחה זו – היסטון דה אצטילז מספר 8 הוא אחד המעניינים והמסקרנים. הוא מעורב בבניין הגולגולת בהתפתחות העוברית ובבקרה מטבולית של פקטור השעתוק ERR- $\alpha$ /PGC1- $\alpha$ . זאת ועוד, הוא היחיד מבין חברי משפחתו המורחבת שמבצע את ריאקציית הדה-אצטילציה כמונומר ולא כקומפלקס רב חלקים. ראיות חדשות מראות שלאנזים זה יש את היכולת לזרז את אותה ריאקציית דה אצטילציה גם בחלבונים שאינם היסטונים – למשל p53, ומה שיותר מסקרן היא היכולת של היסטון דה אצטילז 8 לשנות את הספציפיות שלו כתלות בקו-פקטור שקשור אליו ודרוש לביצוע הריאקציה (ברזל או אבץ).

כל התכונות המעניינות הללו הובילו אותנו לחקור את מנגנון הפעולה והספציפיות של האנזים תחת תנאים שונים. ע"י הפעלה של טכניקות אלגוריתמיות שונות, בהן למידה חישובית ביחד עם הפרוטוקול למידול קומפלקסי פפטיד – חלבון FlexPepDock שפותח במעבדה, אנו מקווים כי ביכולתנו לחזות סובסטרטים חדשים לאנזים זה.