

- 1) Через сеть лаборатории и подписку МГУ им. М.В. Ломоносова есть доступ ко всем ведущим научным журналам, включая системы индексирования статей Web of Science, Scopus.
- 3) Лаборатория имеет лицензии на программное обеспечение – общее MS Windows, MS Office, RedHat Linux, так и научное MATLAB, AMBER, HyperChem, Gaussian.
- 4) В составе центра коллективного пользования СК центр МГУ лаборатория обладает возможностью использования следующих лицензируемых программных продуктов для моделирования – (AMBER, ABINIT, VASP).
- 5) Многие программные продукты со свободной лицензией уже развернуты и готовы к использованию либо на кластерах лаборатории либо в СК центре. А именно – Gromacs, NAMD, VMD, NWChem, GAMESS и другие.

#### **4.10. План работы на первый год выполнения проекта (в том числе указываются запланированные командировки по проекту)**

*на русском языке*

=Пакет задач 1. Моделирование внутренней пластичности октамера гистонов в нуклеосоме. (Годы 1-3).=

Задача 1.1. Построить модели конформационных перестроек димеров H3-H4 в нуклеосомах необходимых для взаимодействий с ремоделерами SNF2h и SWI/SNF. - Годы 1-2

План на первый год: Подготовка полноатомных моделей димеров и тетрамеров H3-H4. Разработка возможных обобщенных переменных на основе известных экспериментальных данных, отражающих конформационные перестройки димера в эксперименте. Подбор параметров методов метадинамики, ускоренной динамики, адиабатически смещенной динамики, динамики с обменом репликами для моделирования пластичности димера гистонов. Проведение тестовых и основных расчетов различными методами. Разработка алгоритмов оценки конформационных и динамических перестроек димеров. Изучение влияния дисульфидных сшивок (типа H3F104C-H4V43C) на динамику димеров и тетрамеров гистонов.

=Пакет задач 2. Моделирование и анализ взаимодействий нуклеосом с пептидами. (Годы 1-3).=

Задача 2.1. Провести структурный и энергетический анализ известных взаимодействий пептидов/ мотивов белков с кислотным лоскутом нуклеосомы (включая пептид LANA, белок CENP-C, антитело PL2-6). - Годы 1-2

План на первый год:

Провести анализ всех имеющихся структур нуклеосом с белками на предмет деталей их взаимодействия с кислотным лоскутом нуклеосомы. Обобщить данные в виде модели фармакофора. Разработать методы автоматизированного анализа взаимодействий. Провести изучение строения поверхности кислотного лоскута в плане его электростатических, гидрофобных свойств и способностей образовывать контакты с пептидами. Создать молекулярно динамические модели нуклеосом, взаимодействующих с пептидами в области кислотного лоскута, включая пептид LANA, пептид CENP-C (в этом случае будет использоваться вариант центримерной нуклеосомы), фрагмент антитела PL2-6 (в этом случае будет использоваться модель построенная по гомологии). Провести молекулярно-динамические расчеты и оценить стабильность и динамику взаимодействий пептидов с нуклеосомой. Провести оценку энергии связывания пептидов с нуклеосомой с помощью эмпирических подходов (таких, как FoldX). Сформулировать рациональные предложения по оптимизации энергии связывания пептидов с кислотным лоскутом.

=Пакет задач 3. Биоинформатический анализ интерактома нуклеосом, разработка базы данных по взаимодействиям нуклеосом. (Годы 1-3).=

Задача 3.1. Анализ и классификация всех имеющихся в открытом доступе данных по взаимодействию нуклеосом с белками хроматина у человека (Годы 1-2).

План на первый год: Создать обновленный список всех известных генов гистонов человека (исключая псевдогены) и соответствующих им белков, включая сплайс изоформы. Разработать автоматизированный программный код, который будет подгружать информацию о взаимодействиях гистонов и других белков из баз данных IntAct, BioGRID, STRING и др. Реализовать прозрачную конвертацию информации о взаимодействиях между различными форматами, включая идентификаторы генов и/или белков. Составить схему для рациональной функциональной иерархической классификации белков взаимодействующих с нуклеосомами на основе анализа литературы (напр. ремоделеры разных типов, белки взаимодействующие с пост-трансляционными модификациями гистонов, шапероны различных классов, пионерные транскрипционные факторы и т.д.). Оценить качество имеющейся в базах данных информации (в том числе исходя из первичных данных литературы) и выработать критерии отбора данных по уровню имеющегося качества

данных. Провести анализ полученного интерактома, в том числе используя различные онтологии (такие, как Gene Ontology), данные о биохимических/сигнальных путях взаимодействий и собственную разработанную иерархическую классификацию. Разработать автоматизированные методы поиска информации о структурах взаимодействующих комплексов белков хроматина человека и нуклеосом из баз данных PDB и EMDB с учетом анализа комплексов, формируемых гомологичными белками из других организмов.

===Командировки по проекту===

В первый год планируется две зарубежные командировки для руководителя проекта для обсуждения результатов с коллегами и налаживания взаимодействий по экспериментальной поддержке работ по моделированию. При возможности данные поездки будут скомбинированы с посещением конференций.

Руководитель и три основных исполнителя планируют на первом году проекта посетить как минимум по одной международной конференции. Большинство конференций по заявленной тематике проходят за рубежом. Список конференций рассматриваемых к посещению в 2018-2019 годах:

- 1) 63d Annual Biophysical Society Meeting 2019, March 2-6 2019, США
- 2) Gordon Research Conference on Chromatin, июль 2018, США или аналогичная по эпигенетике через год.
- 3) Transcription and Chromatin, EMBL Conference, EMBL Heidelberg, Germany. August 25-28, 2018.
- 4) 22nd International Chromosome Conference, Prague, Czech Republic, September 2-5, 2018.
- 4) 43d FEBS Congress, июль 2018, Чехия или 44 конгресс через год.
- 5) Danube Conference on Epigenetics, Budapest, Hungary. October 9-12, 2018.
- 6) EpiPredict Conference 2018, Systems Epigenetics: Towards Precision Cancer Medicine, Amsterdam, November 27 – 30, 2018.

*на английском языке*

= Tasks Package 1. Modeling of the inner plasticity octamer of histones in the nucleosome. (1-3 years). =

Task 1.1. Build a model of conformational rearrangements dimers H3-H4 in nucleosomes required for interactions with remodelerami SNF2h and SWI / SNF. - Years 1-2

The plan for the first year: Preparation polnoatomnyh models of dimers and tetramers H3-H4. Development of possible distributions of variables on the basis of known experimental data reflecting the conformational rearrangements of the dimer in the experiment. Selection of parameters metadinamiki methods of accelerated dynamics shifted adiabatic dynamics, the dynamics with the exchange of replicas for modeling plasticity histone dimer. Carrying out the test and basic calculations by various methods. Development of algorithms and dynamic conformational rearrangements dimers. Study of the effect of disulfide cross-links (such H3F104C-H4V43C) on the dynamics of histone dimers and tetramers.

= Package Task 2. Modeling and analysis of nucleosome interactions with peptides. (Years 1-3) =

Task 2.1. Perform structural and energy analysis known interactions of peptides / proteins with acidic motifs flap nucleosomes (including peptide LANA, CENP-C protein, PL2-6 antibody). - Years 1-2

The plan for the first year:

To analyze all existing structures nucleosome proteins for details of their interaction with the acid graft nucleosomes. Summarize data in a pharmacophore model. Develop methods for automated analysis of interactions. To conduct the study of the surface structure of the acid in terms of its flap of electrostatic, hydrophobic properties and ability to form contacts to the peptides. Create a molecular dynamics model of nucleosomes interacting with peptides in acidic flap including LANA peptide peptide CENP-C (in this case would be to use a variant centromeric nucleosomes), PL2-6 antibody fragment (in this case be used model built by homology). Conduct molecular dynamics calculations and to evaluate the stability and dynamics of interactions of the peptides with the nucleosome. To assess peptide binding energy of the nucleosome using empirical approaches (such as FoldX). Formulate rational suggestions for optimizing energy binding peptides with acid graft.

= Tasks Package 3. Bioinformatic analysis of the nucleosome interactome, development of a database of interactions of nucleosomes. (1-3 years). =

Task 3.1. The analysis and classification of all available data in open access for nucleosome interaction with chromatin proteins in humans (1-2 years).

The plan for the first year: Create an updated list of all known human genes of histones (excluding pseudogenes) and their corresponding proteins, including splice isoforms. The automated software code, which will load the data about the interactions of histones and other proteins from IntAct databases, BioGRID, STRING et al. Implement transparent conversion information about the interactions between the various formats, including identifiers of genes and / or proteins. Create a

rational scheme for functional hierarchical classification of proteins interacting with nucleosomes on the basis of analysis of the literature (eg. Remodelery different types of proteins interacting with post-translational modifications of histones, chaperones different classes pioneer transcription factors, etc.). Evaluate the quality of available information in the databases (including literature based on the primary data) and data to develop criteria for the selection of the existing level of data quality. To analyze the obtained interactoma, including using different ontologies (such as Gene Ontology), data on biochemical / signaling pathways and interactions own developed hierarchical classification. Develop automated methods to find information about the structures of complexes of interacting human proteins and chromatin nucleosomes from databases PDB EMDB and based on the analysis of complexes formed by homologous proteins from other organisms.

=== Business trips plan ===

In the first year it is planned two trips abroad for the project manager to discuss the results with colleagues and networking support for experimental work on modeling. If possible, a trip data will be combined with a visit to the conference.

Director and three major artist planned for the first year of the project visit at least one international conference. Most of the conferences on the stated topics are abroad. List of Conferences addressed to visit in 2018-2019 years:

- 1) 63d Annual Biophysical Society Meeting 2019, March 2-6 2019, США
- 2) Gordon Research Conference on Chromatin, in July 2018, the United States or similar in epigenetics through the year.
- 3) Transcription and Chromatin, EMBL Conference, EMBL Heidelberg, Germany. August 25-28, 2018.
- 4) 22nd International Chromosome Conference, Prague, Czech Republic, September 2-5, 2018.
- 4) 43d FEBS Congress, July 2018, the Czech Republic and 44 Congress a year later.
- 5) Danube Conference on Epigenetics, Budapest, Hungary. October 9-12, 2018.
- 6) EpiPredict Conference 2018, Systems Epigenetics: Towards Precision Cancer Medicine, Amsterdam, November 27 – 30, 2018.

#### **4.11. Планируемое на первый год содержание работы каждого основного исполнителя проекта (включая руководителя проекта)**

Руководитель проекта Шайтан А.К. – менеджмент проекта, руководство и координация работ по проекту, участие в выполнении всех задач проекта, анализ данных, написание статей.

Непосредственная реализация задачи 3.1. с привлечением аспиранта Горковец Т.К. и студента магистратуры Грибковой А.К.

Аспирант Армеев Г. А. – выполнение задачи 1.1 с привлечением студентов Поспеловой Ю.П. и Князевой А.С.

Доцент Новоселецкий В.Н. - выполнение задачи 2.1. в части общей координации, структурного анализа расчета энергии взаимодействия пептидов.

Аспирант Волынцева А.Д. - выполнение задачи 2.1. в части расчетов молекулярной динамики.

#### **4.12. Ожидаемые в конце первого года конкретные научные результаты (форма изложения должна дать возможность провести экспертизу результатов и оценить степень выполнения заявленного в проекте плана работы) на русском языке**

=Пакет задач 1. Моделирование внутренней пластичности октамера гистонов в нуклеосоме. (Годы 1-3).=

Задача 1.1. Построить модели конформационных перестроек димеров H3-H4 в нуклеосомах необходимых для взаимодействий с ремоделерами SNF2h и SWI/SNF. - Годы 1-2

Результаты в конце первого года: построена атомистическая модель пластичности (файлы PDB для нескольких конформаций, видео) димера и тетрамера гистонов H3-H4, согласующаяся с экспериментальными данными. Проведён анализ влияния дисульфидный сшивок на пластичность.

=Пакет задач 2. Моделирование и анализ взаимодействий нуклеосом с пептидами. (Годы 1-3)=

Задача 2.1. Провести структурный и энергетический анализ известных взаимодействий пептидов/ мотивов белков с кислотным лоскутом нуклеосомы (включая пептид LANA, белок CENP-C, антитело PL2-6). - Годы 1-2

Результаты в конце первого года: Проведён анализ всех имеющихся структур нуклеосом с белками на предмет деталей их взаимодействия с кислотным лоскутом нуклеосомы. Данные обобщены в виде модели фармакофора. Разработаны методы автоматизированного анализа взаимодействий. Проведено изучение строения поверхности кислотного лоскута

в плане его электростатических, гидрофобных свойств и способностей образовывать контакты с пептидами. Созданы молекулярно динамические модели нуклеосом, взаимодействующих с пептидами в области кислотного лоскута, включая пептид LANA, пептид CENP-C (в этом случае будет использоваться вариант центромерной нуклеосомы), фрагмент антитела PL2-6 (в этом случае будет использоваться модель построенная по гомологии). Проведены молекулярно-динамические расчеты и оценена стабильность и динамика взаимодействий пептидов с нуклеосомой. Проведена оценка энергии связывания пептидов с нуклеосомой с помощью эмпирических подходов (таких, как FoldX). Сформулированы рациональные предложения по оптимизации энергии связывания пептидов с кислотным лоскутом.

=Пакет задач 3. Биоинформатический анализ интерактома нуклеосом, разработка базы данных по взаимодействиям нуклеосом. (Годы 1-3).=

Задача 3.1. Анализ и классификация всех имеющихся в открытом доступе данных по взаимодействию нуклеосом с белками хроматина у человека (Годы 1-2).

Результаты в конце первого года: Создан обновленный список всех известных генов гистонов человека (исключая псевдогены) и соответствующих им белков, включая сплайс изоформы. Разработан автоматизированный программный код, который будет подгружать информацию о взаимодействиях гистонов и других белков из баз данных IntAct, BioGRID, STRING и др. Реализована прозрачная конвертация информации о взаимодействиях между различными форматами, включая идентификаторы генов и/или белков. Составлена схема для рациональной функциональной иерархической классификации белков взаимодействующих с нуклеосомами на основе анализа литературы (напр. ремоделеры разных типов, белки взаимодействующие с пост-трансляционными модификациями гистонов, шапероны различных классов, пионерные транскрипционные факторы и т.д.). Проведена оценка качества имеющейся в базах данных информации ( в том числе исходя из первичных данных литературы) и выработаны критерии отбора данных по уровню имеющегося качества данных. Проведён анализ полученного интерактома, в том числе используя различные онтологии ( такие, как Gene Ontology), данные о биохимических/сигнальных путях взаимодействий и собственную разработанную иерархическую классификацию. Разработаны автоматизированные методы поиска информации о структурах взаимодействующих комплексов белков хроматина человека и нуклеосом из баз данных PDB и EMDB с учетом анализа комплексов, формируемых гомологичными белками из других организмов.

*на английском языке*

= Tasks Package 1. Modeling of the inner plasticity octamer of histones in the nucleosome. (1-3 years). =

Task 1.1. Build a model of conformational rearrangements dimers H3-H4 in nucleosomes required for interactions with remodelerami SNF2h and SWI / SNF. - Years 1-2

Results at the end of the first year: built atomistic model of plasticity (PDB files for multiple confirmations, video) dimer and tetramer of histones H3-H4, which agrees with the experimental data. The analysis of the influence of the disulfide cross-links on the ductility.

= Task Package 2. Modeling and analysis of nucleosome interactions with peptides. (Years 1-3) =

Task 2.1. Perform structural and energy analysis known interactions of peptides / proteins with acidic motifs flap nucleosomes (including peptide LANA, CENP-C protein, PL2-6 antibody). - Years 1-2

Results at the end of the first year: The analysis of all existing structures nucleosome proteins for details of their interaction with the acid graft nucleosomes. The data are summarized in the form of a pharmacophore model. The methods for automated analysis of interactions. Study conducted structure surface flap acid in terms of its electrostatic, hydrophobic properties and ability to form contacts to the peptides. Established nucleosome molecular dynamic model interacting with peptides in acidic flap including LANA peptide peptide CENP-C (in this case would be to use a variant centromeric nucleosomes), PL2-6 antibody fragment (in this case be used model built by homology). A molecular dynamic calculations and evaluated the stability and dynamics of interactions of the peptides with the nucleosome. Evaluation of the binding energy of the nucleosome peptides using empirical approaches (such as FoldX). Rational proposals formulated to optimize energy binding peptides with acid graft.

= Task Package 3. Bioinformatic analysis interaktoma nucleosomes, development of a database of interactions of nucleosomes. (1-3 years). =

Task 3.1. The analysis and classification of all available data in open access for nucleosome interaction with chromatin proteins in humans (1-2 years).

Results at the end of the first year: to create an updated list of all the known genes of human histone (excluding pseudogenes) and their corresponding proteins, including splice isoforms. The automated software code, which will load the data about the interactions of histones and other proteins from IntAct databases, BioGRID, STRING et al. Implemented transparent conversion information about the interactions between the various formats, including identifiers of genes and / or proteins. The scheme for the efficient functional hierarchical classification of proteins interacting with nucleosomes on the