

Дополнительные материалы к итоговому отчету

за 2018-2021 годы

по проекту

“Структурная динамика нуклеосом и их взаимодействий: поиск подходов для диагностики и лечения онкологических заболеваний.”

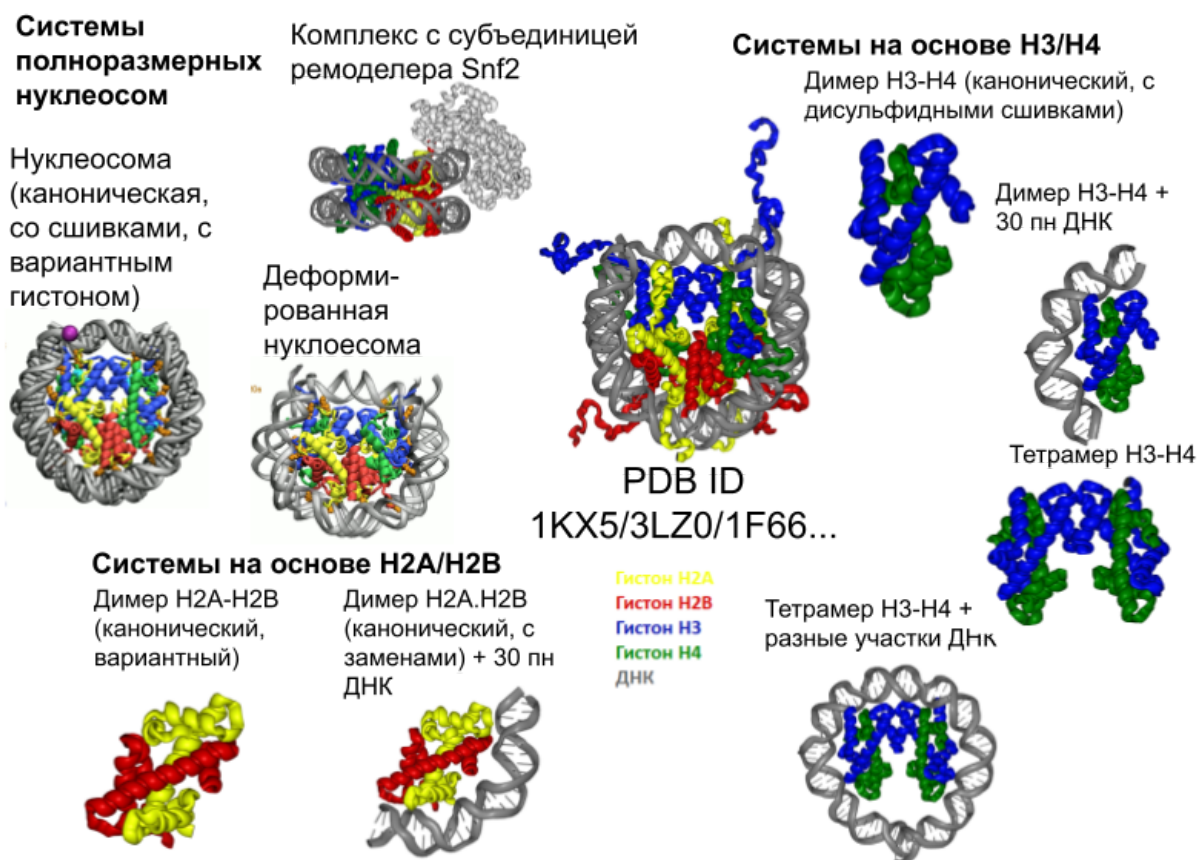


Рисунок 1.1. Классификация типов нуклеосомальных и нуклеосом-подобных систем, на которых проводились расчеты молекулярной динамики.

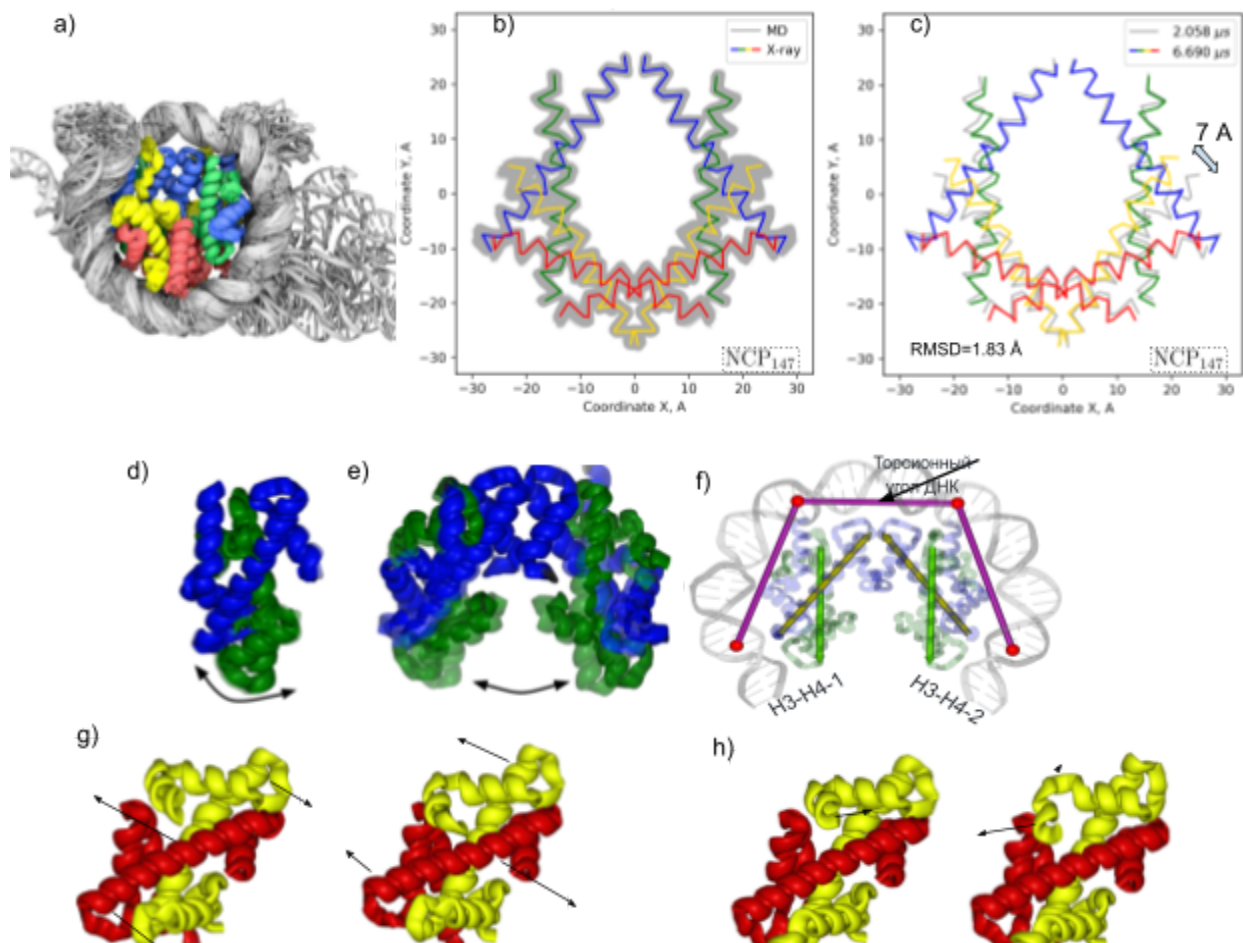


Рисунок 1.2. Обзор динамики полноразмерных нуклеосом (Armeev et al. 2021). a) Наложение кадров молекулярной динамики, иллюстрирующее амплитуду наблюдаемого движения откручивания ДНК при моделировании в микросекундном масштабе. b) Положения С-альфа атомов центральных альфа-2 спиралией гистонов в ходе динамики в сравнении с положениями этих спиралей в кристаллической структуре; c) Положение спиралей при крайнем значении среднего отклонения атомов от кристаллического состояния. Амплитуда максимального изгиба спиралей составила 7 Å (альфа-2 спираль дистального гистона H2A) d-f) Внутренние моды динамики димеров и тетрамеров гистонов H3-H4; g-h) внутренние моды динамики димера H2A-H2B.

- a) Формирование дефекта кручения в канонической нуклеосоме
 Возникновение дефекта кручения в виде скольжения верхней цепи ДНК \Rightarrow Перекручивание в сайте SHL -5.5 \Rightarrow Скольжение ДНК от сайта SHL -5.5



11

- b) Формирование движение откручивания в нуклеосоме с вариантным гистонем H2A.Z
 Закрученное состояние Раскрытие первого барьера откручивания Раскрытие второго барьера откручивания



Рисунок 1.3. Участие центральной альфа-2 спирали гистона H2A.Z) в движениях ДНК. а) Формирование дефекта кручения ДНК, являющегося первым этапом скольжения нуклеосом. б) Появление движения откручивания ДНК с постепенным нарушением ключевых групп контактов гистонов с ДНК (барьеров откручивания).

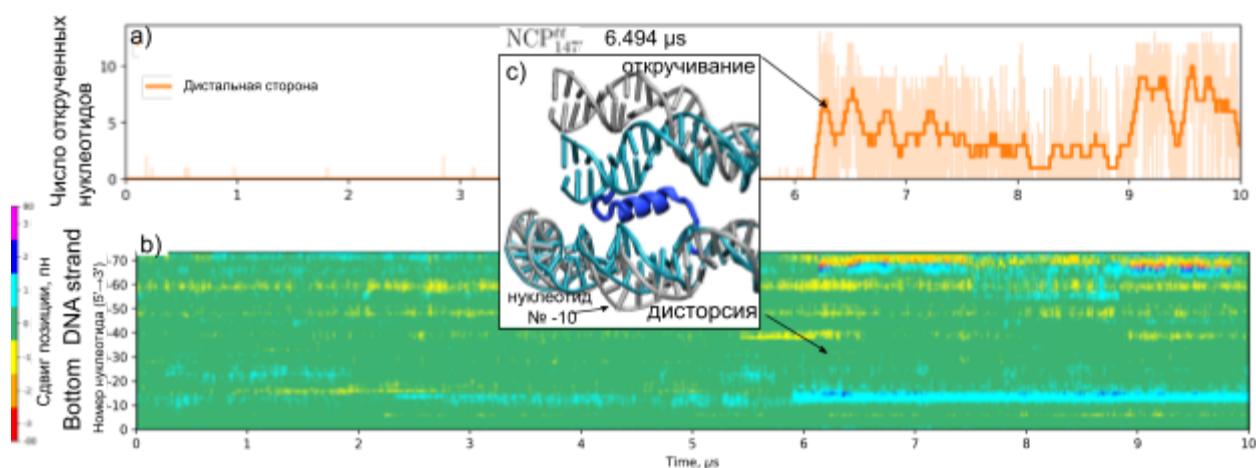
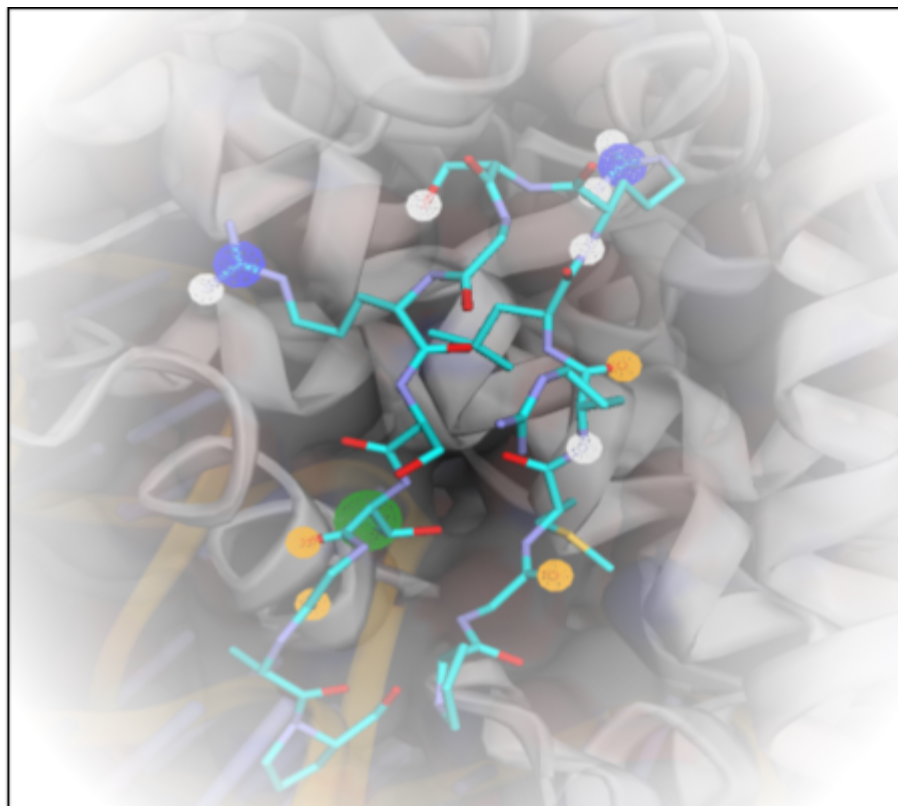
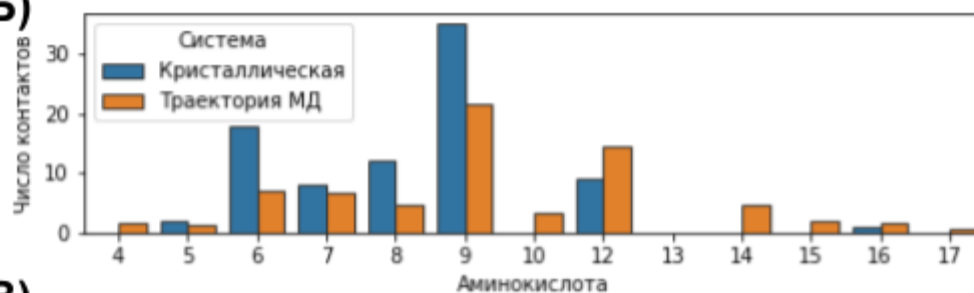


Рисунок 1.4. Описание формирования дисторсии ДНК вблизи диады при откручивании ДНК и участие альфа-N спирали гистона H3 в кооперировании этих процессов.

A)



Б)



В)

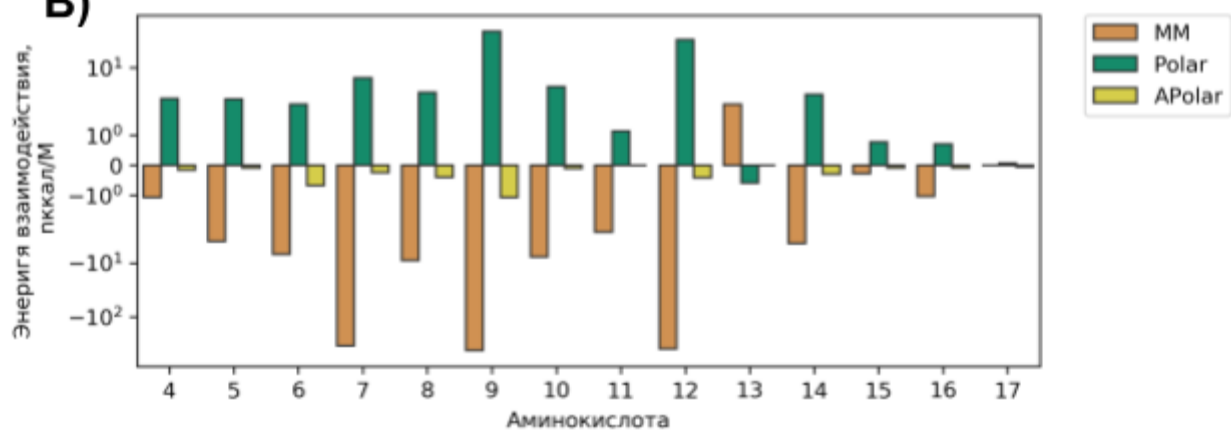


Рисунок 2.1. Обзор разработанных методик и результатов, полученных в ходе работы по задаче “структурный и энергетический анализ известных взаимодействий пептидов/ мотивов белков с кислотным лоскутом нуклеосомы” А) Модели фармакофора рассчитанной с помощью сервиса PHARMIT для пептида LANA. Цветными сферами выделены: белый -- донор водородной связи, желтый --

акцептор водородной связи, синий -- положительно заряженная группа, зелёный -- ароматическая группа. В) Оценка вклада отдельных аминокислот пептида LANA во взаимодействие с нуклеосомами, рассчитанная из траекторий молекулярной динамики методом MM-PBSA. Б) Сравнение профиля контактов пептида LANA с нуклеосомой в кристаллической структуре и в траектории молекулярной динамики.

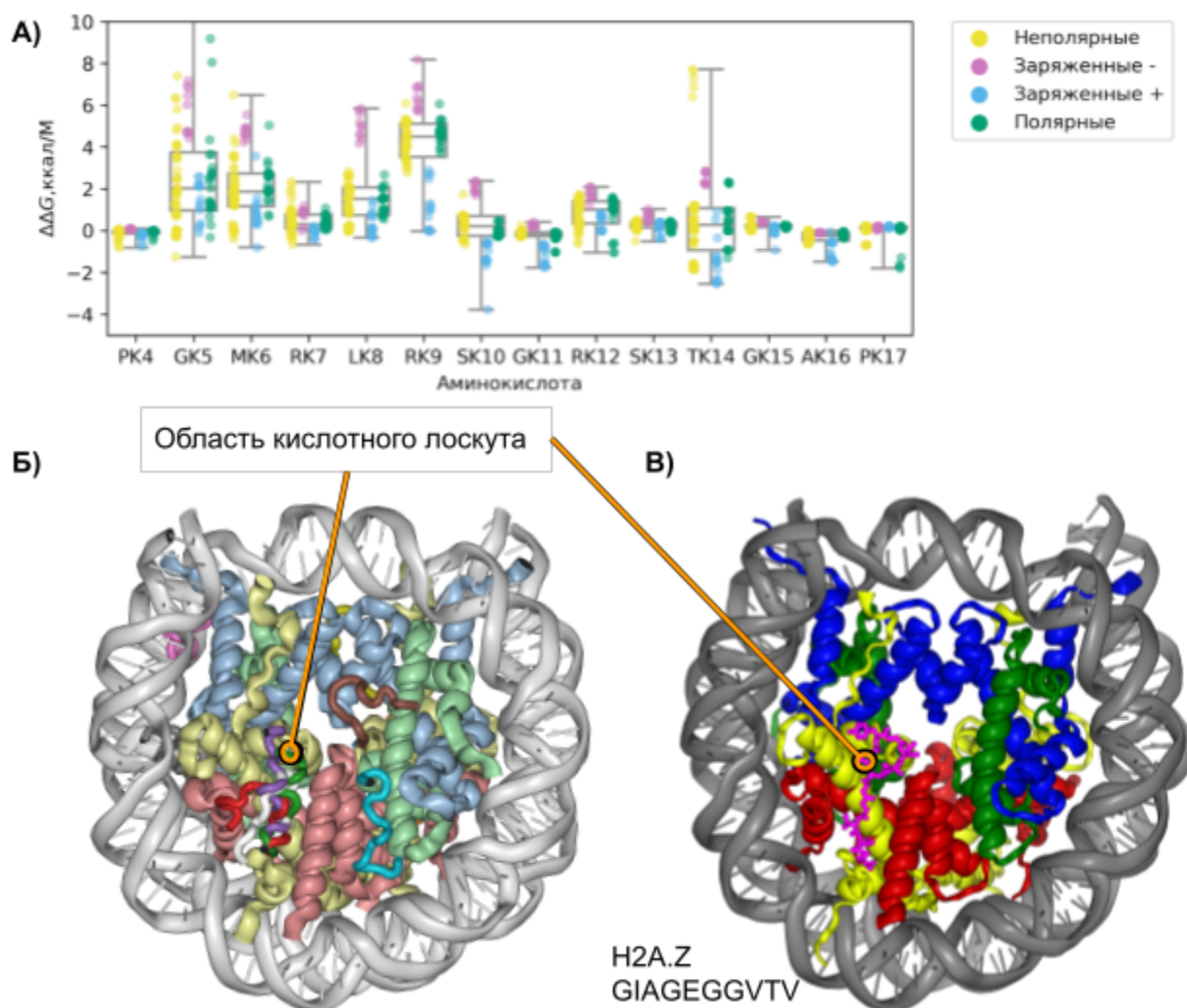


Рисунок 2.2. Обзор разработанных методик и результатов, полученных в ходе работы по задаче “дизайн искусственных пептидов с высокой аффинностью связывания с кислотным лоскутом” А) Профиль вклада мутаций в свободную энергию связывания пептида LANA с нуклеосомой в зависимости от типа аминокислоты. Б) Оценка качества предсказания поз докинга в программном пакете Cabs Dock. В) Пример позы селективного пептида, обнаруженного в ходе ab-initio молекулярного докинга.

Таблица 1. Предложенные на основании *ab-initio* докинга пептиды, связывающиеся с кислотным лоскутом различных вариантов гистона H2A.

H2A	ΔG , ккал/ моль	H2A.Z	ΔG , ккал/ моль	H2A.X	ΔG , ккал/ моль	H2A.1	ΔG , ккал/ моль
FKPGKGFTL	-5.91	YGIAGMFNP	-2.33	LMGMSYV	-4.16	GMWIMGRIP	-6.88
LGPGKGFTL	-4.96	MLWMGNSVI	-2.18	LMGMSLL	-3.97	VVWIMGRIP	-6.24
FGPGKGFTL	-4.33	SGLCGHAAG	-1.82	LMGMSLP	-3.87	KVWIMGRIP	-5.44
TKIGLTQLA	-4.26	MRWMGNSVI	-1.72	TVGGCAL	-3.71	FGYGIQYFM	-4.99
FAPGKGFTL	-4.08	SCLCGHAAG	-1.60	TVGGCAM	-3.63	INWIMGRIP	-4.30
WMIGLTQLA	-4.04	FGVACKLAH	-0.85	LMGMSLT	-3.38	CLLVLSRGF	-3.72
GIIGLTQLA	-3.66	MGLCGHAAG	-0.81	LMGMSFN	-3.02	GMWVNSFGW	-2.57
FVPGKGFTL	-3.59	YGIAGEGGV TV	-0.76	TVGGCAI	-2.97	FGYGIQYRA	-2.53
FTPGKGFTL	-3.35	FGVACRANW	-0.59	LMGMSYD	-2.96	VVWVNSFGW	-2.11
FSIHCHSIG	-3.16	SGLCGHAIM	-0.51	LMGMSSV	-2.88	FGYGIQYGA	-1.46

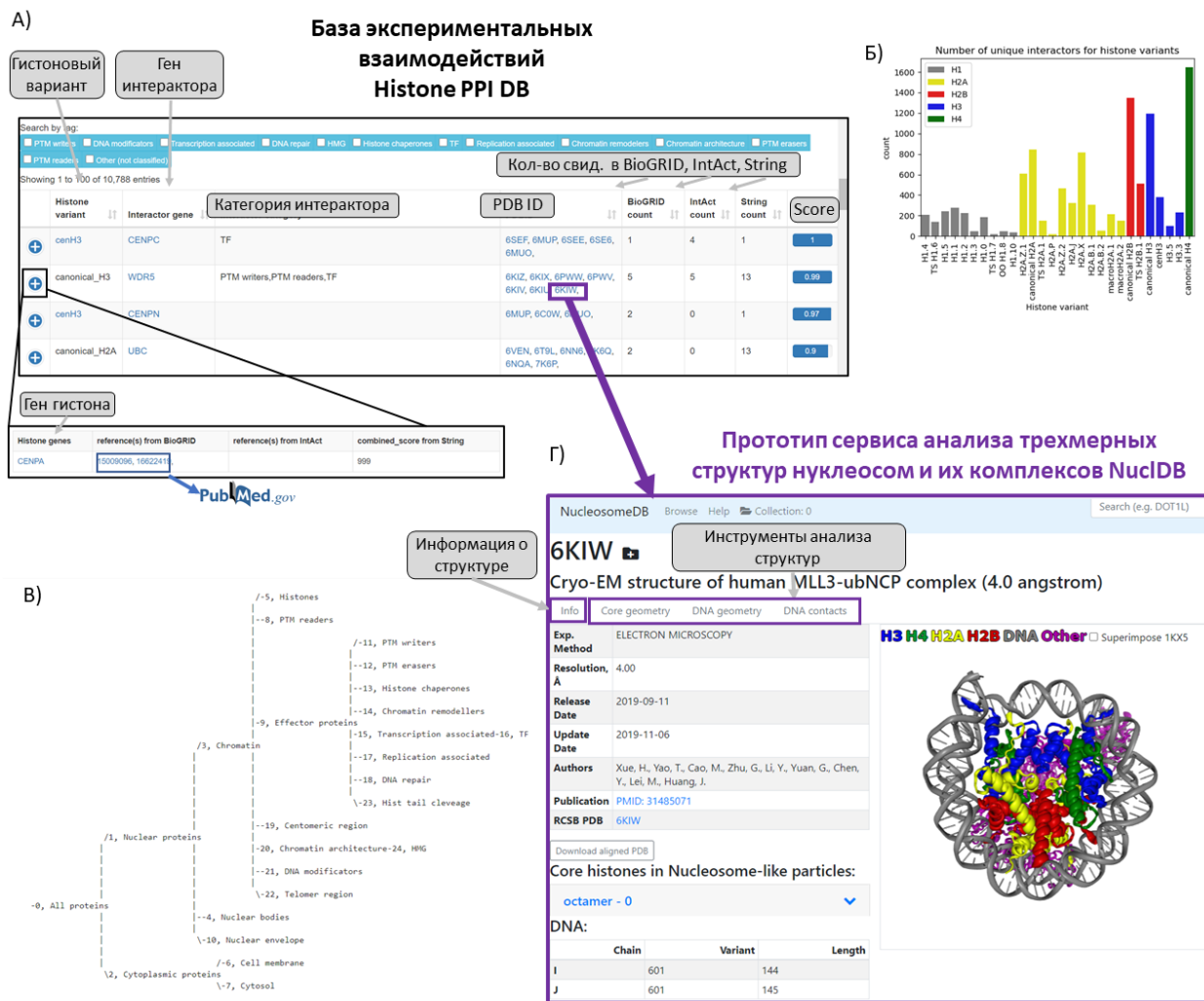


Рисунок 3. Биоинформатический анализ интерактома нуклеосом, разработка базы данных по взаимодействиям нуклеосом. А) Схема базы данных взаимодействий нуклеосом с белками хроматина Histone PPI DB и ее интеграция с прототипом базы данных 3D структур нуклеосом NuclDB (Г). Б) Гистограмма количества белок-белковых взаимодействий гистонов, агрегированных по гистоновым вариантам. В) Разработанная рациональная классификация белков, рассматриваемых в контексте нуклеосомного интерактома

Рисунок 4. Биоинформатический анализ геномных и транскриптомных данных опухолей с точки зрения организации хроматина на нуклеосомном уровне. А) Тепловая карта дифференциальной экспрессии генов для всех проанализированных типов онкологических заболеваний, единицы значений - $\log_2\text{FoldChange}$, цветом выделены значения > 1 (красным), и < -1 (синим) при p -значениях с поправкой на множественную проверку гипотез (p_{adj}) < 0.01 , серым - статистически незначимые значения или $\log_2\text{FoldChange}$ в диапазоне $-1 - 1$. Гены канонических гистонов проаннотированы на панели слева. Б) Тепловая карта обогащения биологических и сигнальных путей из баз данных Gene Ontology (MF - molecular function, CC - cellular component, BP - biological process), Reactome генов с повышенной экспрессией. Значения - $-\log_{10}(p_{adj})$. Изображены первые топ-20 обогащенных путей для каждого типа опухоли. В) Множественное выравнивание гистоновых типов H2A, H2B, H3. Структурные особенности белков гистонов размечены под выравниваниями. Рекуррентные мутации для канонических гистонов и гистоновых вариантов аннотированы над выравниваниями черным и красным, соответственно. Мутации в канонических генах гистонов одного типа были объединены и аннотированы на выровненной последовательности канонического гистона (Espiritu, Gribkova et al. "Molecular Mechanisms of Oncogenesis through the Lens of Nucleosomes and Histones", J Phys Chem B, 2021) Г) Гистограмма распределения значений изменения энергии связывания мутантного негистоновых белка с нуклеосомой ($\Delta\Delta G$, ккал/моль), проанализированы мутации в негистоновых белках, взаимодействующих с нуклеосомой по данным структурных анализов.