



Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова
Биологический факультет
Кафедра биоинженерии



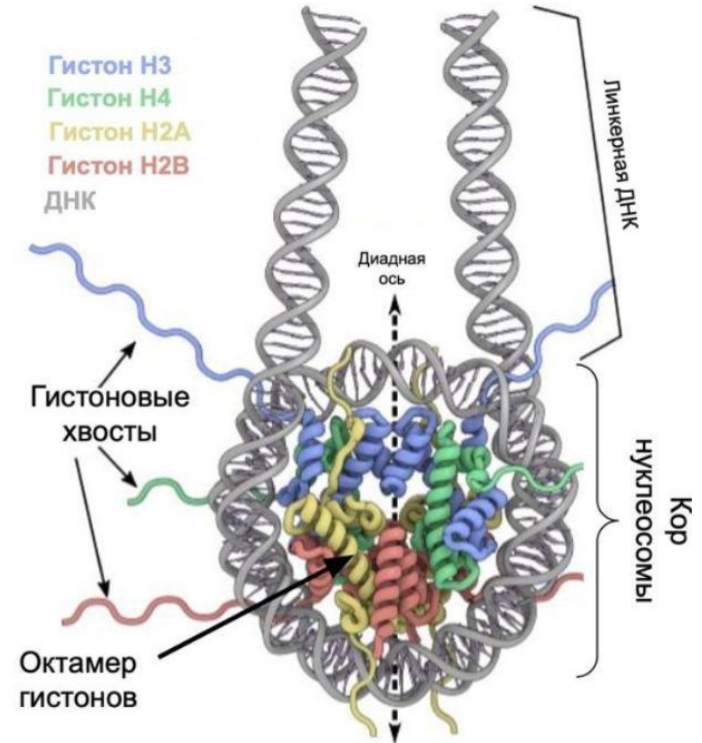
Мезомасштабное моделирование элементов хроматина методом Монте Карло: разработка и апробация модели

Васильев Вениамин Андреевич,
студент 226 группы
Научный руководитель:
к. ф.-м. н. Армеев Григорий Алексеевич

Москва
2025

Введение: структура хроматина

- Последовательность нуклеосом формирует более сложные конформации.
- Пространственная структура определяется множеством фактором, включая посттрансляционные модификации и позиционирование нуклеосом.
- Структура хроматина участвует в регуляции экспрессии генов.

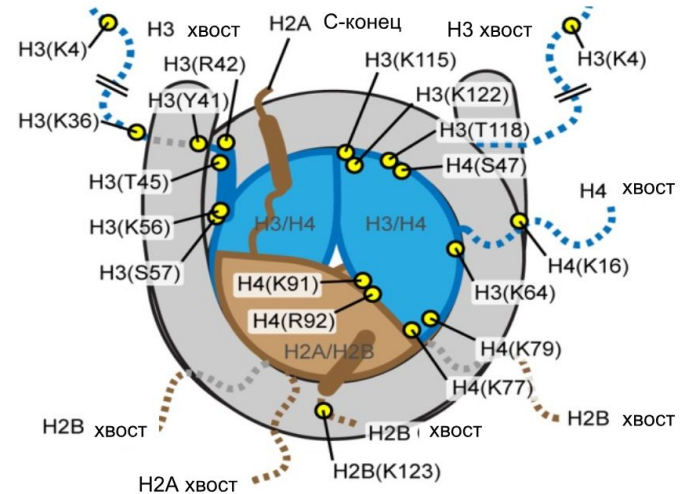


Нуклеосома

Введение:

посттрансляционные модификации гистонов

- Влияют на экспрессию генов.
- Выступают маркерами для белков хроматина.
- Влияют на взаимодействие с ДНК, снижая заряд гистоновых хвостов.



Bowman G. D., Poirier M. G. Post-translational modifications of histones that influence nucleosome dynamics // Chemical Reviews. 2015. № 6 (115). С. 2274–2295.

Цель и задачи

Цель: разработка мезомасштабной модели комплексов ДНК и белков, моделирование структуры хроматина с различными пост-трансляционными модификациями.

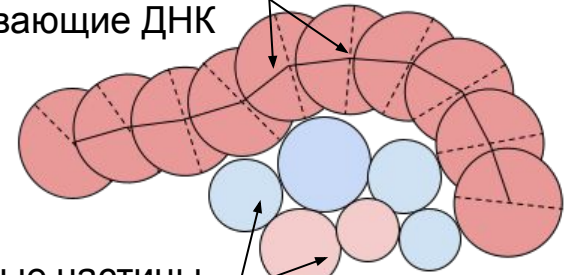
Задачи:

- Разработать модель мезомасштабного описания структур хроматина.
- Реализовать и оптимизировать программный модуль для исследования модели методом Монте-Карло.
- Построить и исследовать мезомасштабные модели фрагментов хроматина с внесенными различными ПТМ.

Методы: описание модели

- Дальние взаимодействия — потенциал Леннарда-Джонса и потенциал Дебая-Хюккеля — рассчитываются на основе положения и заряда огрубленных частиц.
- Локальные эффекты ДНК (“изгибная” энергия) рассчитываются на основе взаимной ориентации ближних пар нуклеотидов.

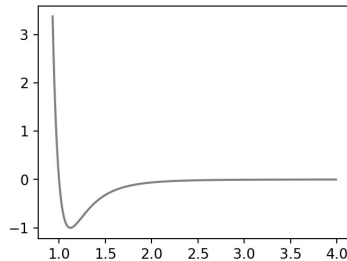
Огрубленные частицы,
описывающие ДНК



Огрубленные частицы,
описывающие белок

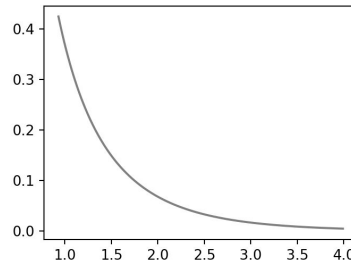
Потенциал
Леннарда-Джонса

$$E = \sum_i \sum_{j>i} k_{ij} \left[\left(\frac{\delta_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\delta_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right]$$



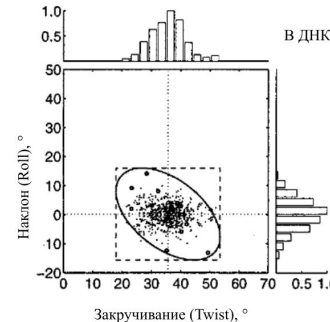
Потенциал Дебая-
Хюккеля

$$E = \sum_i \sum_{j>i} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon\epsilon_0 r_{ij}} \exp(-kr_{ij})$$



“Изгибная” энергия

$$E = E_0 + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^6 \sum_{j=1}^6 f_{ij} \Delta\theta_i \Delta\theta_j$$



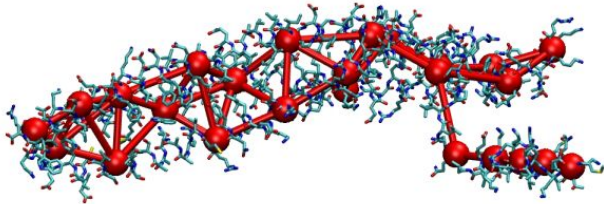
Пример двумерного
распределения
параметров

Olson W. K. и др. DNA sequence-dependent deformability deduced from protein-DNA crystal complexes // Proc. Natl. Acad. Sci. 1998. Т. 95. № 19. С. 11163–11168

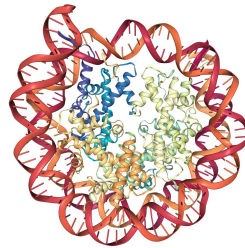
Результаты:

1. Получение огрубленных статичных структур

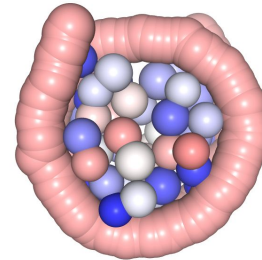
- Для ДНК сохраняется ориентация в пространстве и положение каждой пары нуклеотидов.
- Полноатомная структура белка аппроксимируется заданным количеством сфер.
- При аппроксимации сохраняется общая форма поверхности белка и распределение зарядов.



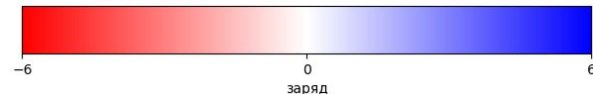
Пример полноатомной структуры и
ее огрубленного представления



Полноатомная
нуклеосома



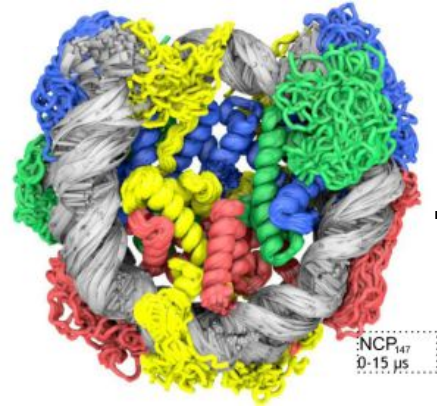
Огрубленное
представление



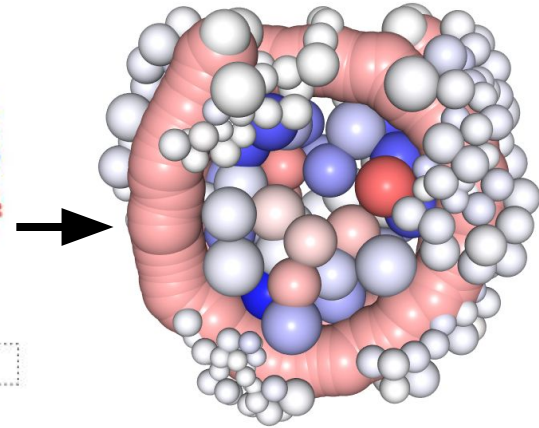
Результаты:

1. Получение огрубленных структур для подвижных фрагментов.

- Описывается с помощью усредненных позиций электрических зарядов.
- Распределения зарядов получают из траекторий молекулярной динамики.

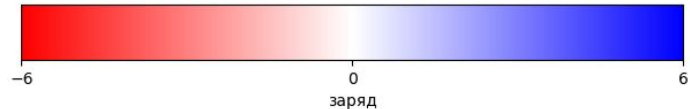


Ансамбль полноатомных структур



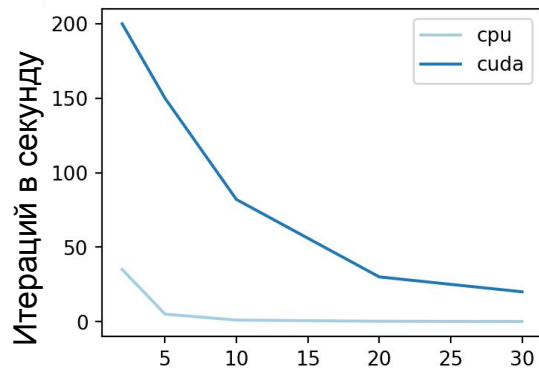
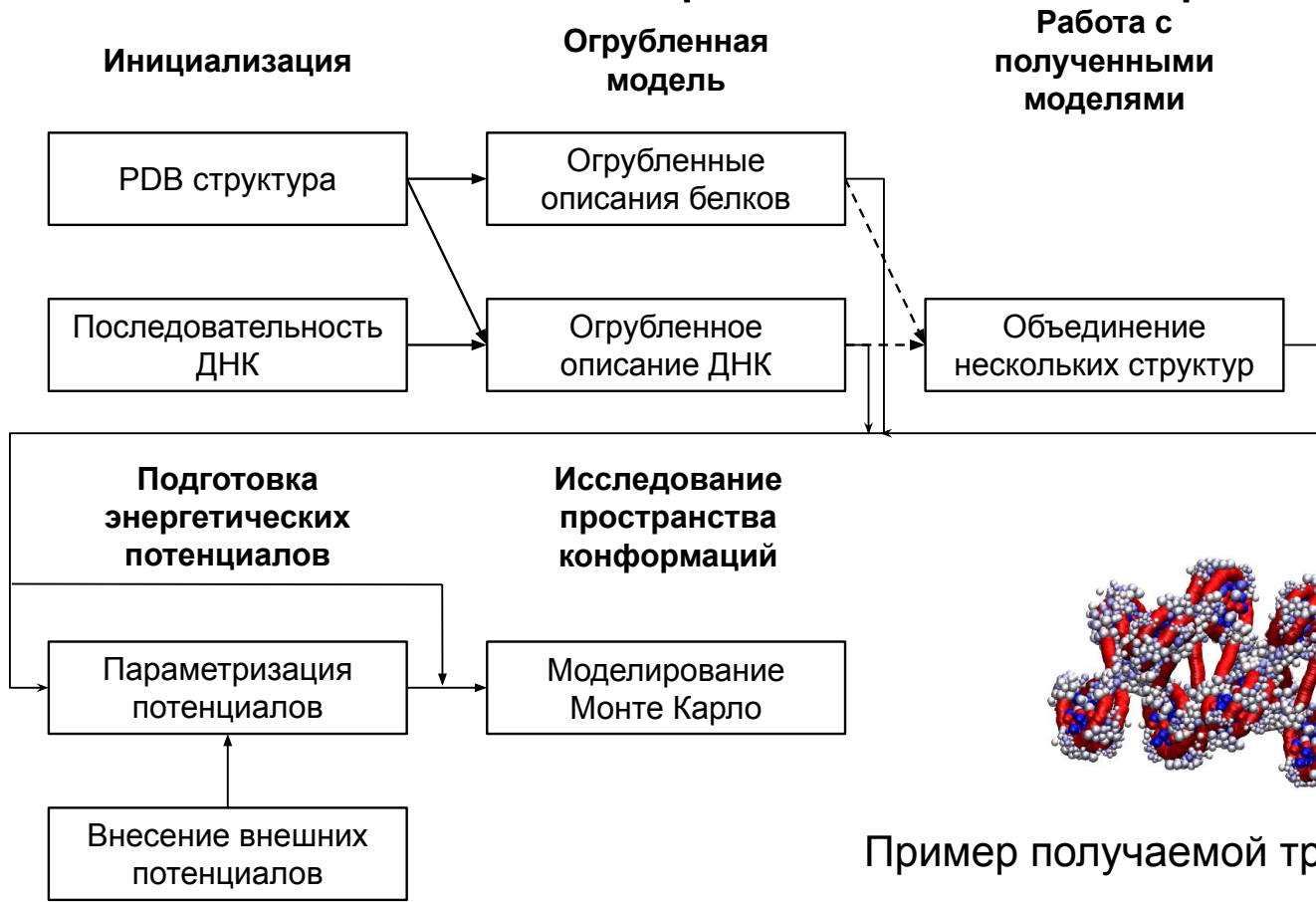
Усредненное огрубленное представление

Armeev, G.A., Kniazeva, A.S., Komarova, G.A. et al.
Histone dynamics mediate DNA unwrapping and sliding
in nucleosomes. *Nat Commun* 12, 2387 (2021)



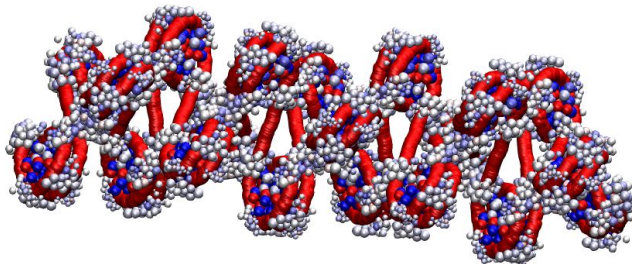
Результаты:

2. Реализация алгоритма Монте Карло и оптимизация.



Число нуклеосом в модели

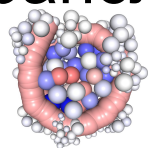
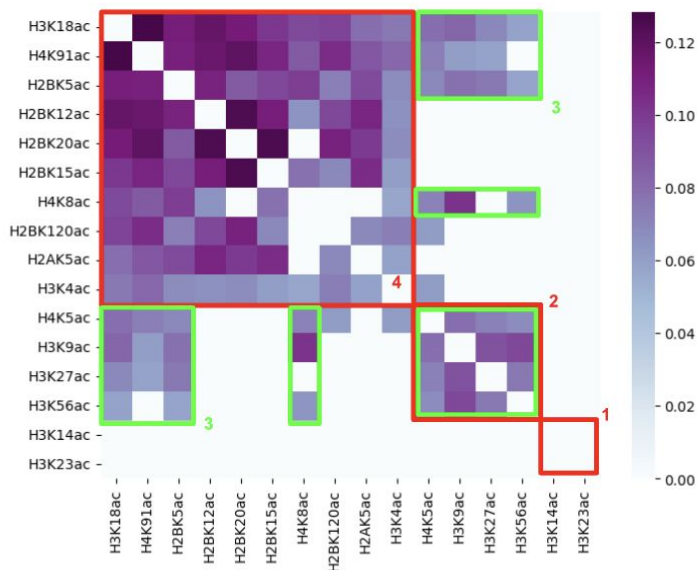
Производительность расчетов



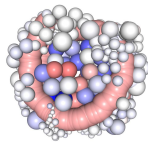
Пример получаемой траектории

Результаты:

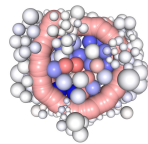
3. Введение посттрансляционных модификаций.



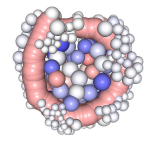
1) **H3 – 2ac**



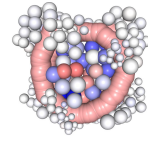
2) **4 ac:** H3 – 3ac, H4 – 1ac



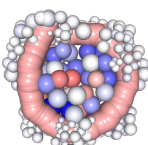
3) **8 ac:** H3 – 4ac, H4 – 3ac, H2B - 1ac



4) **10 ac:** H3 – 2ac, H4 – 2ac, H2A – 1ac, H2B – 5ac



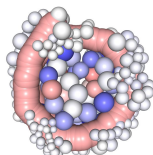
5) **16 ac:** H3 – 7ac, H4 – 3ac, H2A – 1ac, H2B – 5ac



6) **3ac + 5met:** H3 – 2ac, H4 – 1ac, H3 – 5met

Из работы А.С. Шаряфетдиновой

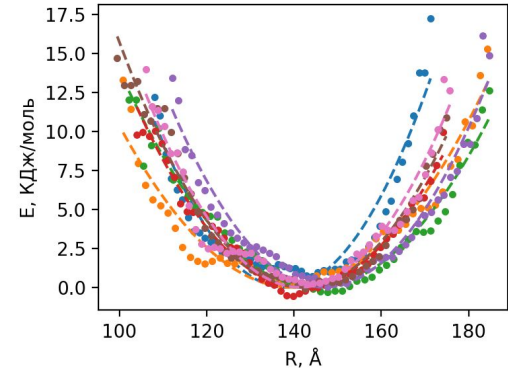
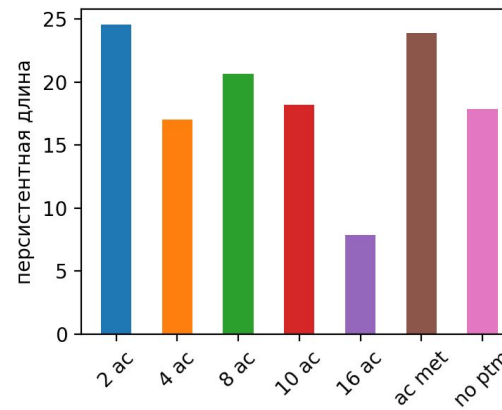
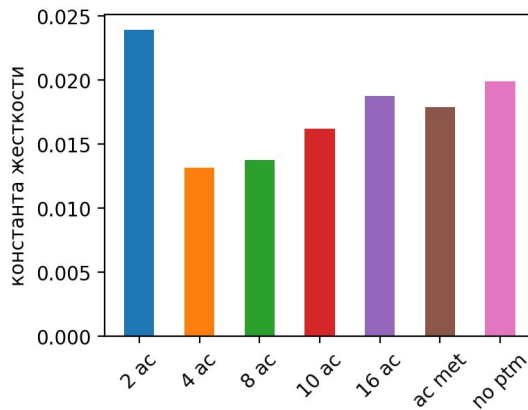
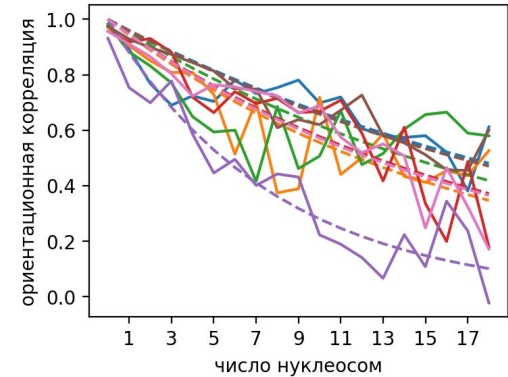
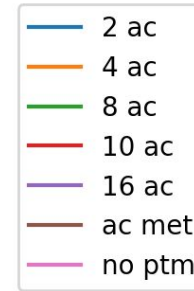
Нуклеосома без ПТМ



Результаты:

3. Моделирование и анализ фрагментов хроматина с ПТМ.

- Построены фрагменты хроматина с 20 нуклеосомами с введенными ПТМ.
- Было получено 5 миллионов кадров для каждой системы.
- По полученным данным можно видеть отличие подвижности системы со всеми ацетилированиями.



Выводы

- 1) Разработана модель для мезомасштабного описания структур хроматина на основе полноатомных структур и траекторий молекулярной динамики.
- 2) Использование графических ускорителей позволило увеличить производительность алгоритма исследования модели методом Монте-Карло примерно в 10 раз.
- 3) Разработанная модель позволяет выявлять различия в физических свойствах фрагментов хроматина с различными ПТМ, в частности меньшая жесткость показана для ацетилированных полностью и по H3 систем.

Ссылка на разработанный код:

github.com/intbio/PyNAMod/

Модель использована в:

Armeev GA, Moiseenko AV, Motorin NA, Afonin DA, Zhao L, Vasilev VA, Oleinikov PD, Glukhov GS, Peters GS, Studitsky VM, Feofanov AV, Shaytan AK, Shi X, Sokolova OS.

Structure and dynamics of a nucleosome core particle based on Widom 603 DNA sequence. Structure. 2025 May 1;33(5):948-959.e5. doi: 10.1016/j.str.2025.02.007. Epub 2025 Mar 17. PMID: 40101710.

Благодарности:

Научному руководителю Армееву Григорию Алексеевичу,

Заведующему лабораторией Шайтану Алексею Константиновичу,

Коллективу группы интегративной биологии,

Коллективу кафедры биоинженерии.