

Анализ взаимодействий пептидов с кислотным лоскутом нуклеосомы

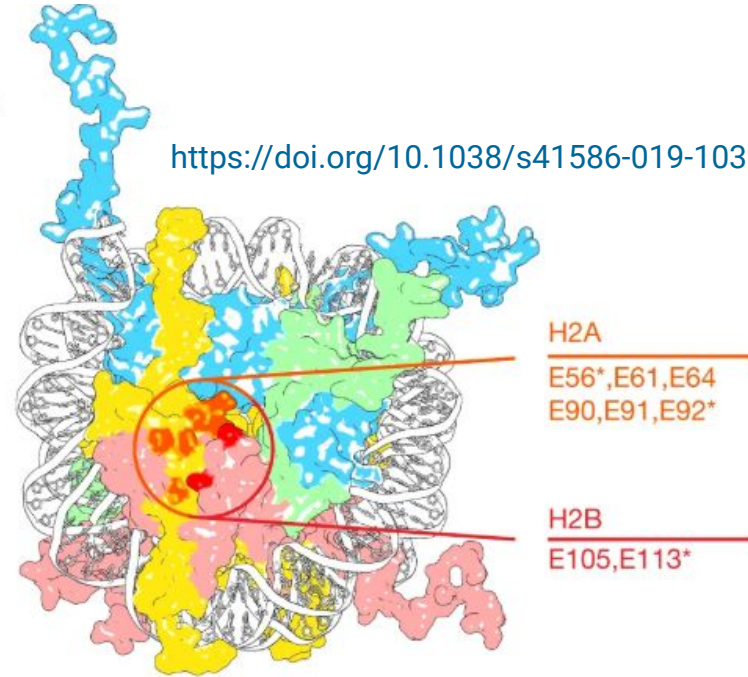
Новиков Роман
06.05.2020

Acidic patch

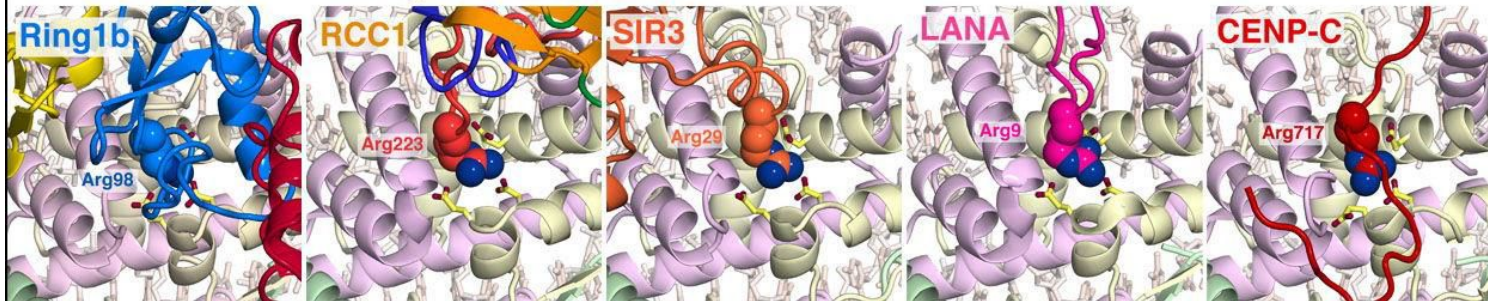
Существуют общие закономерности в механизме связывания белков с нуклеосомой. Многие белки и пептиды взаимодействуют с **acidic patch**. Это взаимодействие осуществляется с использованием так называемого **arginine anchor**.

<https://doi.org/10.1016/j.sbi.2015.11.014>

<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1038-1>



Arginine anchor in chromatin factor/nucleosome structures



McGinty et al, 2014

Makde et al, 2010

Armache et al, 2011

Barbara et al, 2006

Kato et al, 2013

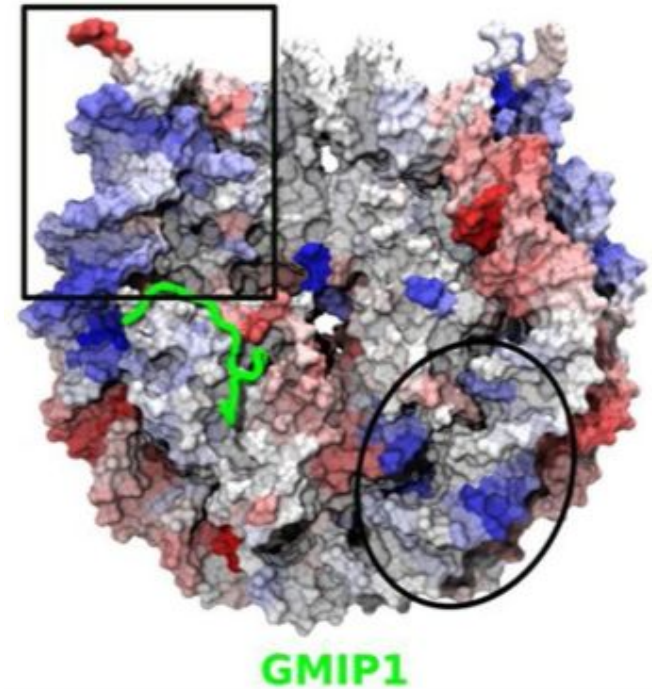
Пептиды

Acidic patch играет ключевую роль как в нуклеосом-нуклеосомных взаимодействиях, так и в взаимодействиях NBPс и NBPers с нуклеосомой.

Гипотеза: пептиды - потенциальные блокаторы самоорганизации хроматина и могут контролировать динамику хроматина.

Следовательно, нужно провести дизайн пептидов, обладающих **повышенной или пониженной аффинностью** к acidic patch.

Для работы были выбраны следующие пептиды: **LANA 1-23**, мотива белка **CENP-C** и фрагмента антитела **PL2-6**.



<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109678>

Мутационный скрининг

1. [FoldX](#)

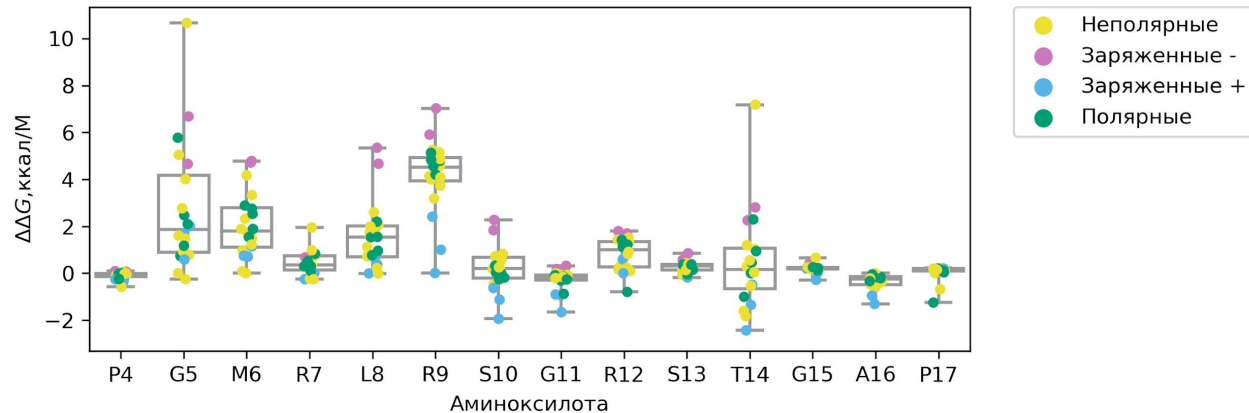
FoldX - алгоритм белкового дизайна, использующий эмпирическое силовое поле. Позволяет оценить **вклад мутации** в энергию белок-белкового комплекса.

$$\Delta G = \Delta G_{\text{vdw}} + \Delta G_{\text{solvH}} + \Delta G_{\text{solvP}} + \Delta G_{\text{hbond}} + \Delta G_{\text{wb}} + \Delta G_{\text{el}} + \Delta S_{\text{mc}} + \Delta S_{\text{sc}}$$

ΔG - энергия разворачивания белка.

$$\Delta\Delta G = \Delta G_{\text{Mut}} - \Delta G_{\text{Wt}}$$

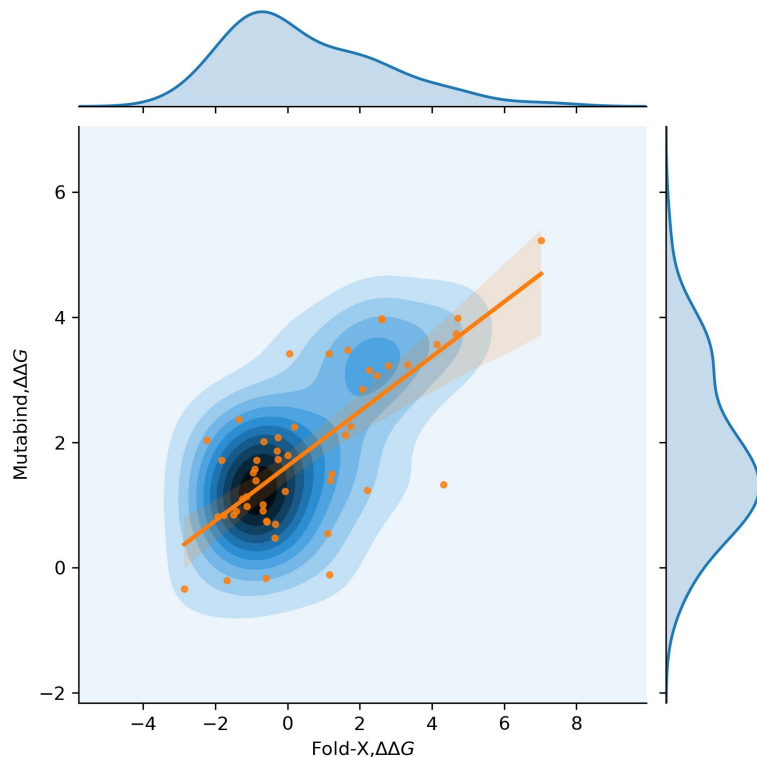
Профиль вклада мутаций в свободную энергию связывания пептида LANA с нуклеосомой в зависимости от типа аминокислоты



Мутационный скрининг

2. MutaBind

Используются молекулярно-механические силовые поля, статистические потенциалы и быстрые алгоритмы оптимизации боковых цепей, построенные с помощью методов множественной линейной регрессии (MLR) и random forest (RF) для нахождения $\Delta\Delta G$.



Оценка воспроизводимости и качества скоринговых функций программы Fold-X, сервиса Mutabind

Список пептидов

Список точечных замен в пептидах LANA, CENP-C и мотиве PL2-6, изменяющих свободную энергию связывания пептида с нуклеосомой.

Название пептида и точечной замены	Ожидаемое изменение энергии взаимодействия пептида с нуклеосомой в ккал/моль, подсчитанное в пакете FoldX	Ожидаемое изменение энергии взаимодействия пептида с нуклеосомой в ккал/моль, рассчитанное с помощью веб-сервера MutaBind2
LANA		
LANA_S10R	-1,94	0,82
LANA_S10H	-1,13	0,98
LANA_T14R	-2,23	2,04
LANA_T14K	-1,35	2,37
LANA_M6G	3,32	3,24
CENP-C		
CENP-C_L720P	-1,77	0,84
CENP-C_L720K	-1,68	-0,2
CENP-C_L720R	-2,86	-0,34
CENP-C_L723H	-0,68	0,91
CENP-C_L723P	2,79	3,23
PL2-6		
PL2-6_S53R	-1,83	1,72
PL2-6_Y54M	1,19	1,39

Белок-пептидный докинг

1. [CABS-dock](#)

Метод белок-пептидного докинга, который допускает значительную конформационную подвижность как пептида, так и белка.

Докинг осуществляли против структуры 1KX5 с удаленными из нее ионами и молекулами воды. Также из поиска были исключены остатки, находящиеся дальше, чем 10 Å от остатков кислотного лоскута.

[Визуализация результатов докинга](#)

Профиль отклонения предсказанных поз от координат пептида, известных из базы данных кристаллических структур.

