

**Анализ взаимодействий пионерных транскрипционных факторов с белками
ядра клеток человека с помощью методов искусственного интеллекта**

Научный руководитель – Грибкова Анна Кирриловна

Хасанова Ума Наурузовна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
фундаментальной физико-химической инженерии, Прикладные математика и физика,
Москва, Россия

E-mail: uma.khasanlany2001@gmail.com

Пионерные транскрипционные факторы (ПТФ) играют ключевую роль в регуляции экспрессии генов, обеспечивая доступ другим транскрипционным факторам к компактизованным участкам хроматина и иницируя каскады транскрипционных событий [1]. Взаимодействие ПТФ с белками ядра определяет их функциональную активность. Важным структурным элементом ПТФ является наличие протяженного неупорядоченного трансактивационного домена (ТАД), не поддающегося исследованию с помощью экспериментальных методов. Точный механизм взаимодействия ТАД с другими белками ядра остается неизвестным. В то же время последние работы в области структурной биологии продемонстрировали высокую точность методов искусственного интеллекта в предсказании структур мультибелковых комплексов [2]. Использование этих методов для изучения взаимодействий ПТФ с другими белками может помочь понять механизмы регуляции генома.

В настоящей работе проводится структурный и функциональный анализ взаимодействий в предсказанных с помощью нейросетевых алгоритмов структурах комплексов ПТФ с белками ядра клеток человека; целью является выделение и описание ключевых участков связывания белков и изучение конформационных изменений, возникающих при образовании комплексов.

Задача состоит в предсказании с помощью AlphaFold2 [3] структур димерных комплексов ПТФ Sox2, Oct4 и Klf4 с белками ядра клеток человека и последующем анализе предсказанных структур. На первых этапах работы были отобраны из баз данных UniProt и Human Protein Atlas ядерные белки-кандидаты для построения комплексов с указанными ПТФ. С помощью ColabFold v1.5.5 были предсказаны 10672 структуры комплексов, среди которых 2725 обладали хорошим качеством ($pDockQ$ [4] > 0.23 или $IPSAE$ [5] > 0.3 или $ipTM$ [3] > 0.3). Выбор метрик для оценки качества предсказанных структур был связан с наличием в ПТФ неупорядоченных сегментов внушительного размера. Для отобранных комплексов был проведен анализ расположения белок-белковых контактов по последовательности ПТФ для выявления участков ПТФ, наиболее склонных к взаимодействиям с другими белками. Больше число контактов приходилось на ДНК-связывающий домен выбранных ПТФ. Также примечательно, что мотив 9aaTAD также оказался обогащен белок-белковыми взаимодействиями.

Был произведен анализ конформационных изменений в структуре ПТФ при взаимодействии с ядерными белками. Для этого сравнивались значения $rlDDT$ остатков ПТФ в структурах без белка-партнера и с ним. Если $rlDDT$ остатка в одиночной структуре ПТФ было меньше 50, а в структуре с белком-партнером превысило 50, то считалось, что произошел конформационный переход из неупорядоченного в упорядоченное состояние (disorder-to-order transition). Таким образом, было выявлено несколько участков в

последовательностях ПТФ, которые приобретают упорядоченную структуру при взаимодействии с белками-партнерами. Например, в Klf4 участок 196-212 приобретает упорядоченную структуру в комплексах Klf4 более чем с 80-ю белками-партнерами, среди которых преобладают белки-ядерные рецепторы гормонов (nuclear hormone receptors). Также выяснилось, что ядерные рецепторы гормонов склонны в большей степени связываться с Klf4 в структурах своим лиганд-связывающим доменом (ligand-binding domain).

Полученные результаты демонстрируют, что роль ПТФ в регуляции экспрессии генов и организации хроматина может быть обусловлена прямыми взаимодействиями участков ПТФ и других ядерных белков. Анализ расположения белок-белковых контактов показал, что основная часть взаимодействий ПТФ с белками-партнерами может происходить посредством ДНК-связывающего домена и мотива 9aaTAD. Анализ конформационных изменений в структуре ПТФ продемонстрировал, что некоторые участки ПТФ способны претерпевать переход из неупорядоченного состояния в упорядоченное в контексте комплекса. Это указывает на потенциальные механизмы взаимодействия транскрипционного домена ПТФ с другими белками. Обнаруженная связь между Klf4 и ядерными рецепторами гормонов через лиганд-связывающий домен открывает перспективы для дальнейших исследований регуляторных механизмов этих факторов и возможных точек воздействия в терапевтических стратегиях. В дальнейшем изучение динамики таких взаимодействий с использованием молекулярного моделирования и экспериментальной валидации поможет глубже понять механизмы работы ПТФ в клетке.

Источники и литература

- 1) Iwafuchi-Doi M, Zaret KS. Pioneer transcription factors in cell reprogramming. *Genes Dev.* 2014 Dec 15;28(24):2679-92. doi: 10.1101/gad.253443.114. PMID: 25512556; PMCID: PMC4265672.
- 2) Evans R, O'Neill M. Protein complex prediction with AlphaFold-Multimer. *bioRxiv* 2021.10.04.463034; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.10.04.463034>
- 3) Jumper, J. et al. "Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold." *Nature*, 596, pages 583–589 (2021). DOI: 10.1038/s41586-021-03819-2
- 4) Basu S, Wallner B (2016) DockQ: A Quality Measure for Protein-Protein Docking Models. *PLOS ONE* 11(8): e0161879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161879>
- 5) Rös ipSAE loquunt: What's wrong with AlphaFold's ipTM score and how to fix it. Roland L. Dunbrack Jr. *bioRxiv* 2025.02.10.637595; doi: <https://doi.org/10.1101/2025.02.10.637595>