

Компьютерное моделирование кольцевой молекулы ДНК.

Сидоренко Иван Алексеевич (аспирант ИЦиГ СО РАН), Афонников Дмитрий Аркадьевич (зав. лаб. бионформатики растений, к. б. н.).

В эукариотических клетках молекулы ДНК уложены в относительно небольшом ядре в виде комплексов ДНК и белков, нуклеосом, которые, в свою очередь, формируют хроматин. Компактизация хроматина в ядре необходима не только для эффективной упаковки ДНК, но также играет значительную роль в ряде важных биологических процессов. Например, образование петель хроматина облегчает взаимодействие между удаленными участками ДНК, что способствует регуляции транскрипции генов и рекомбинации ДНК.

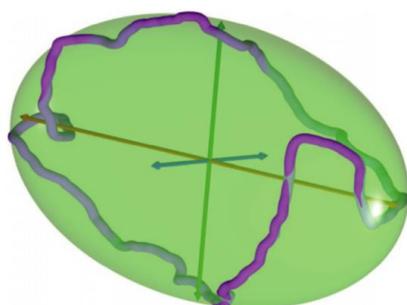
Экспрессия генов регулируется различными белками, которые связываются с регуляторными участками геномной ДНК (промоторами, энхансерами, регуляторными сайтами), и запускают процесс транскрипции – первый этап экспрессии гена. Упаковка ДНК в хроматин способствует этому регулированию с помощью модуляции доступности регуляторных районов ДНК для регуляторных белков, специфичных к сайтам регуляции. Локально состояние хроматина характеризуется такими параметрами, как плотность нуклеосом, ковалентные модификации ДНК и гистонов (белков, формирующих нуклеосомный комплекс). Эти модификации в масштабе всего генома называются «эпигеном» и в процессе жизнедеятельности организма подвергаются изменению в результате воздействия различных специализированных факторов. Существует два основных вида хроматина. Эухроматин, менее конденсированный, рано реплицирующийся и содержащий большую часть активных генов, сильно отличается от гетерохроматина, высоко конденсированного, поздно реплицирующегося, в котором почти не идет экспрессия генов.

Однако, до сих пор неясно, каковы механизмы, лежащие в основе эпигенетического профиля хроматина и его укладки в пространстве, и каким образом эта организация способствует регуляции генов. В работе исследовались механизмы, обеспечивающие пространственную упаковку хроматина, с использованием молекулярного моделирования. В частности, мы задаёмся вопросом создания компьютерных моделей пространственной структуры ДНК, которая позволяла бы исследовать динамику изменения пространственной конформации хроматина в зависимости от изменения его эпигенетического состояния в приближении нерегулярного гетерополимера.

В работе проводился анализ получаемых 3D структур (в частности изучалось продолговатость и асферичность):

Для количественной оценки отклонения конформации полимера от идеальной сферы, полезно использовать формулу, определяющую асферичность (l_i – собственные числа тензора инерции):

$$A = \frac{\sum_{i>j=1}^3 (l_i - l_j)^2}{2(\sum_{i=1}^3 l_i)^2}$$

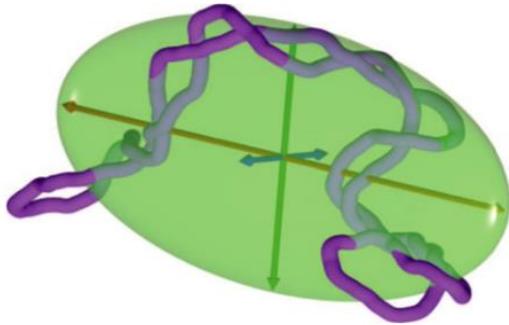


$$A(l_1, l_2, l_3) = 0.1$$

$$P(l_1, l_2, l_3) = 0.28$$

Для количественной оценки сходства формы клубка с продолговатым объектом полезно использовать формулу, определяющую продолговатость:

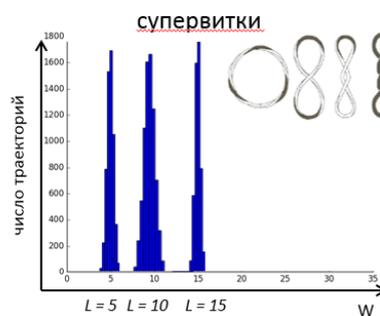
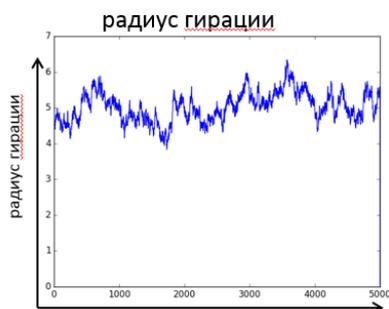
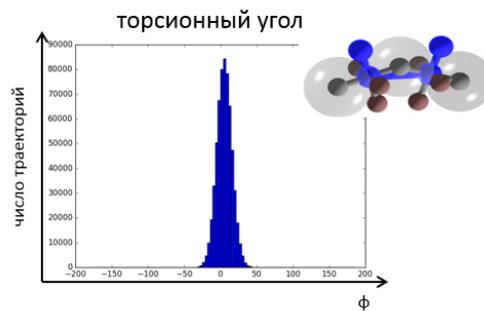
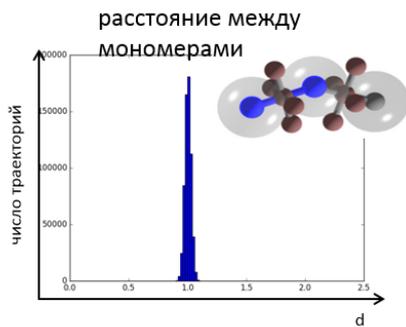
$$P = \frac{(2l_1 - l_2 - l_3)(2l_2 - l_1 - l_3)(2l_3 - l_1 - l_2)}{2(l_1^2 + l_2^2 + l_3^2 - l_1l_2 - l_1l_3 - l_2l_3)^{3/2}}$$



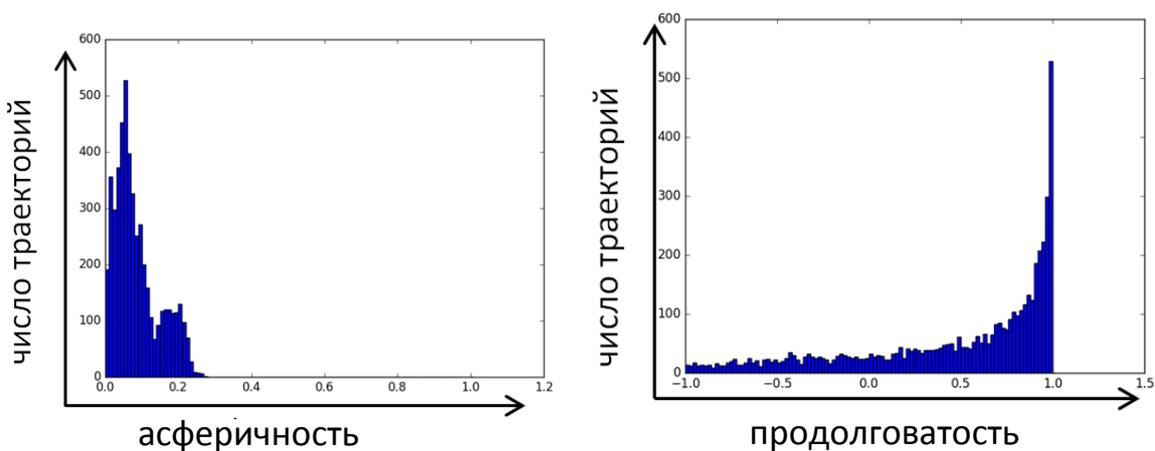
$$A(l_1, l_2, l_3) = 0.18$$

$$P(l_1, l_2, l_3) = 0.5$$

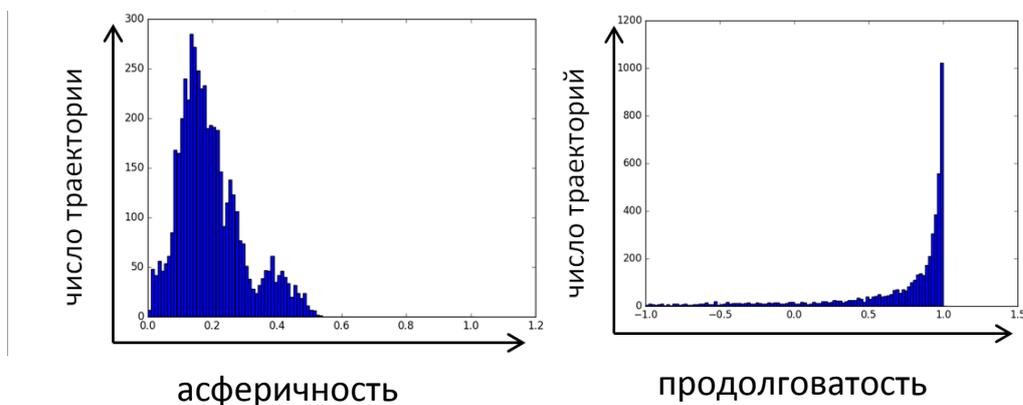
В результате моделирования были получены графики, показывающие распределение расстояний между последовательными мономерами, торсионных углов между последовательными связями, соединяющими «первичные» и «вторичные» шарики, параметра суперспирализации - супервитков. На всех графиках распределение имеет вид гауссовой кривой. Это свидетельствует о том, что модель полимера находится в равновесии. При этом максимумы распределений параметров соответствуют значениям, соответствующим минимальной энергии для потенциалов, задающих конформационные взаимодействия.



Распределение асферичности и продолговатости молекулы ДНК при начальной суперспирализации $\Delta L_k = -5$:



Распределение асферичности и продолговатости молекулы ДНК при начальной суперспирализации $\Delta L_k = -10$:



Далее было изучено влияние суперспирализации молекулы ДНК на взаимодействие между энхансером и промотором с учетом и без учёта эпигенетических факторов.

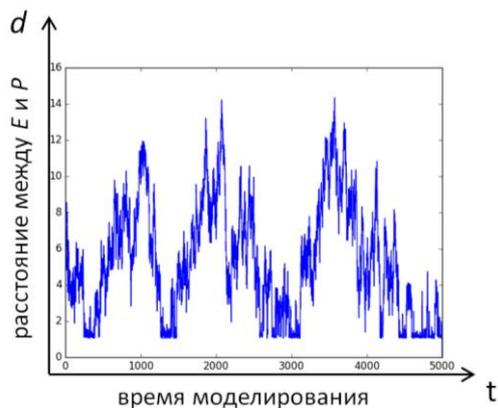


График зависимости расстояния между энхансером и промотором от времени без учета эпигенетических факторов. При $\Delta L = 10$

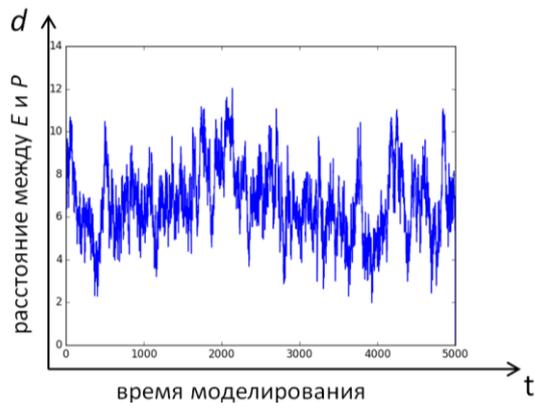


График зависимости расстояния между энхансером и промотором от времени с учетом эпигенетических факторов, когда промотор метилирован. При $\Delta L = 10$

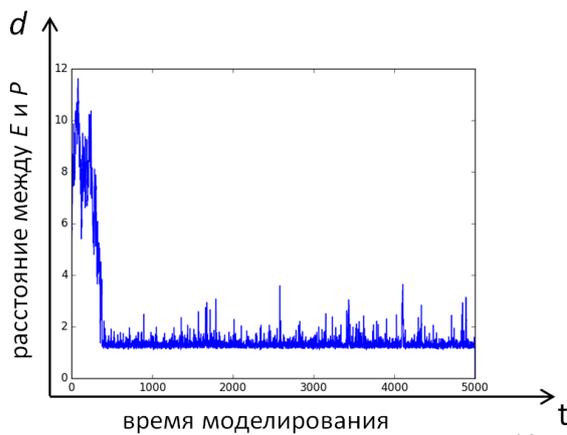


График зависимости расстояния между энхансером и промотором от времени с учетом эпигенетических факторов, когда промотор и энхансер ацетилированы. При $\Delta L = 10$.

Получившиеся результаты демонстрируют, что в нашей модели, взаимодействие между энхансером и промотором чаще достигается, когда они ацетилированы, и не достигается, когда промотор метилирован. В случае же без эпигенетических факторов мы можем наблюдать осцилляции расстояния между промотором и энхансером с примерно одинаковым периодом.

Использование кластера помогло ускорить процесс вычисления и обработки данных.

Публикаций по теме нету.