

Лекция 13. Структура нуклеиновых кислот и хроматин

Курс: Молекулярное моделирование в применении к
биомолекулам

Головин А.В. ¹

¹МГУ им М.В. Ломоносова, Факультет Биоинженерии и Биоинформатики

Москва, 2020

Содержание:

Механические модели ДНК

Мезомоделирование ДНК

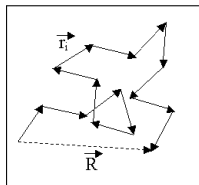
Хроматин



Freely Jointed Chain

Имеется полимер из N мономеров, тогда не упакованная длина
: $L = Nl$

- сегменты между собой не взаимодействуют
- полимер флуктуирует и его форма определяется простым распределением
- Если полимер образует глобулу:



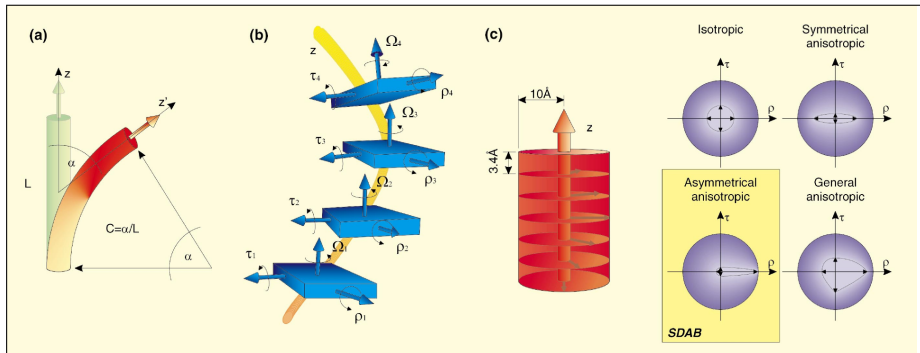
$$\langle R^2 \rangle = Nl^2 = Ll; \quad P(\vec{R}) = \left(\frac{3}{2\pi Nl^2} \right)^{3/2} e^{-\frac{3\vec{R}^2}{2Nl^2}}$$

$$\sqrt{\langle \vec{R}^2 \rangle} = \sqrt{N} l = \sqrt{Ll}$$



Rod model

ДНК представляется как стержень:



$$\Delta G = \frac{1}{2} E I L \alpha^2$$

E - коэффициент Юнга

I - момент инерции, для цилиндра радиусом r , $I = \frac{\pi r^4}{4}$



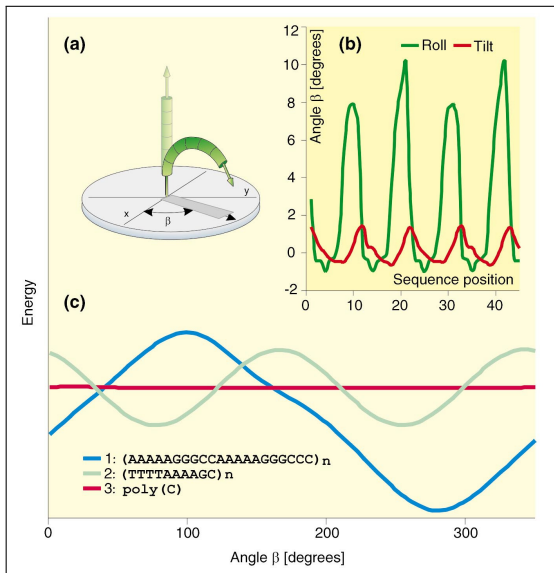
Rod model, последовательность контекста

Table I. Sequence-dependent Young's modulus values calculated for various bending models^{26,34,40}

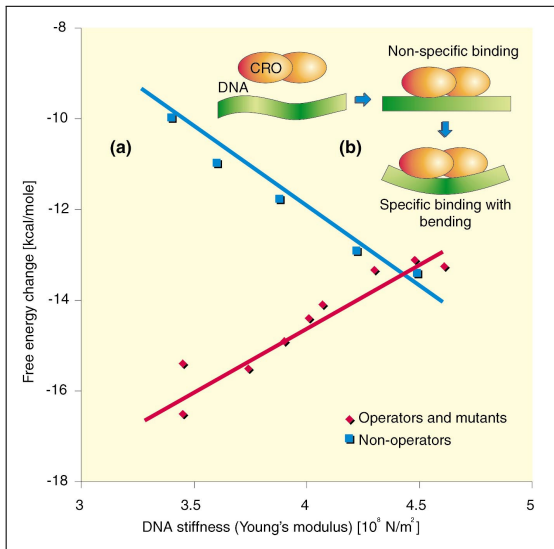
Trinucleotide	Relative bendability (arbitrary units)		Young's modulus (10^8 Nm^{-2})	
	DNasel scale	Consensus scale	DNasel scale	Consensus scale
AAA/ TTT	0.1	0.05	2.307	2.23
AAC/ GTT	1.6	2.65	2.016	1.71
AAG/ CTT	4.2	4.70	1.523	1.30
AAT/ ATT	0.0	0.35	2.327	2.17
ACA/ TGT	5.8	5.50	1.225	1.15
ACC/ GGT	5.2	5.30	1.336	1.18
ACG/ CGT	5.2	5.30	1.336	1.18
ACT/ AGT	2.0	7.80	1.94	1.46
AGA/ TCT	6.5	4.90	1.096	1.26
AGC/ GCT	6.3	6.90	1.133	0.87
AGG/ CCT	4.7	5.05	1.429	1.23
ATA/ TAT	9.7	6.25	0.519	0.99
ATC/ GAT	3.6	4.45	1.636	1.35
ATG/ CAT	8.7	7.70	0.697	0.71
CAA/ TTG	6.2	4.75	1.151	1.29
CAC/ GTG	6.8	6.65	1.041	0.92
CAG/ CTG	9.6	6.90	0.536	0.87
CCA/ TGG	0.7	3.05	2.19	1.63
CCC/ GGG	5.7	5.85	1.244	1.08
CCG/ CGG	3.0	3.85	1.749	1.47
CGA/ TCG	5.8	7.05	1.225	0.84
CGC/ GCG	4.3	5.90	1.504	1.07
CTA/ TAG	7.8	5.00	0.859	1.24
CTC/ GAG	6.6	6.00	1.078	1.05
GAA/ TTC	5.1	4.05	1.355	1.43
GAC/ GTC	5.6	5.50	1.262	1.14
GCA/ TGC	7.5	6.75	0.914	0.90
GCC/ GGC	8.2	9.10	0.787	0.45
GGA/ TCC	6.2	5.00	1.151	1.24
GTA/ TAC	6.4	5.05	1.115	1.23
TAA/ TTA	7.3	4.65	0.95	1.31
TCA/ TGA	10.0	7.70	0.465	0.71



Rod model, гибкость



Rod model, биология



Worm Like Chain model

Суть модели это непрерывное описание цепи для решения ряда ограничений:

- Энтропийная эластичность ДНК цепи состоит из малых девиаций по оси молекулы из-за температуры
- Направление цепи коррелирует с длиной цепи, называемой "the persistence length".

Для ДНК в 10 mM растворе NaCl, $P_{DNA} = 150$ п.о. или 550 Å.

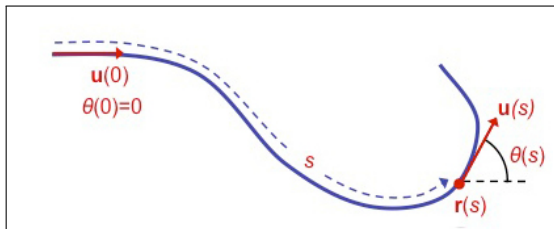
- Силы порядка $\frac{k_B T}{P}$ нужны для выравнивания и направления единиц эластичности вдоль оси полимера.



Worm Like Chain model

Фиксированная величина длины контура, L и некая стандартная величина "сгибаемости", C .

$$U = C \int_{s=0}^{s=L} \left| \frac{\partial t}{\partial s} \right|^2$$



Подытожим:

- Для сил действующих в диапазоне <100 fN и >5 pN модель FJC работает хорошо.

$$f = \frac{k_B T}{b} \frac{1}{1 - z/L}$$

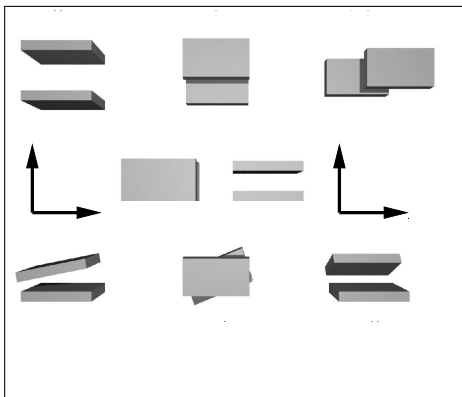
- WLC модель работает во всех диапазонах.

$$f = \frac{k_B T}{P} \left[\frac{1}{4(1 - z/L)^2} - \frac{1}{4} + \frac{z}{L} \right]$$



Моделирование ДНК на уровне пар оснований

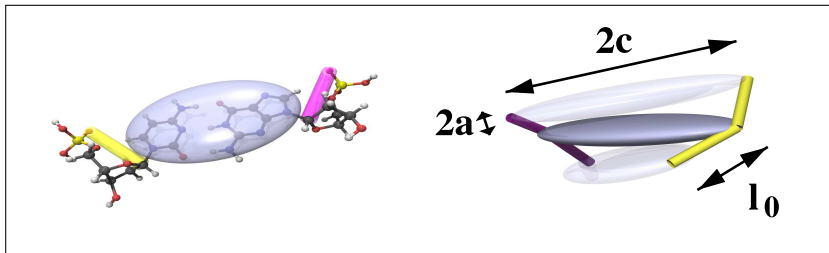
Рассмотрим типы движений пар оснований друг относительно друга.



Rise (Ri), Slide (Sl), Shift (Sh), Twist (Tw), Roll (Ro), and Tilt (Ti)



Потенциал

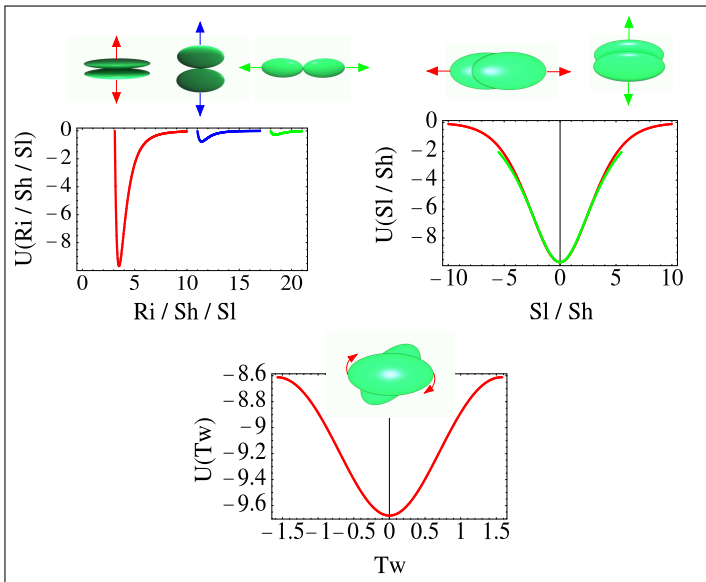


$$U(A_1, A_2, r_{12}) = U_r \eta_{12} \chi_{12}$$

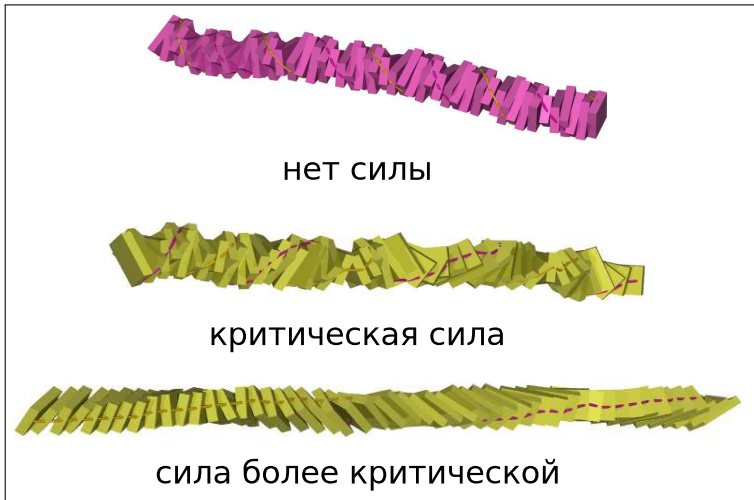
$$U_r = 4\epsilon \left(\left(\frac{\sigma}{h + \gamma\sigma} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{h + \gamma\sigma} \right)^6 \right)$$

η_{12} и χ_{12} отвечают за силу взаимодействия в зависимости от ориентации эллипсов.

Вид зависимостей



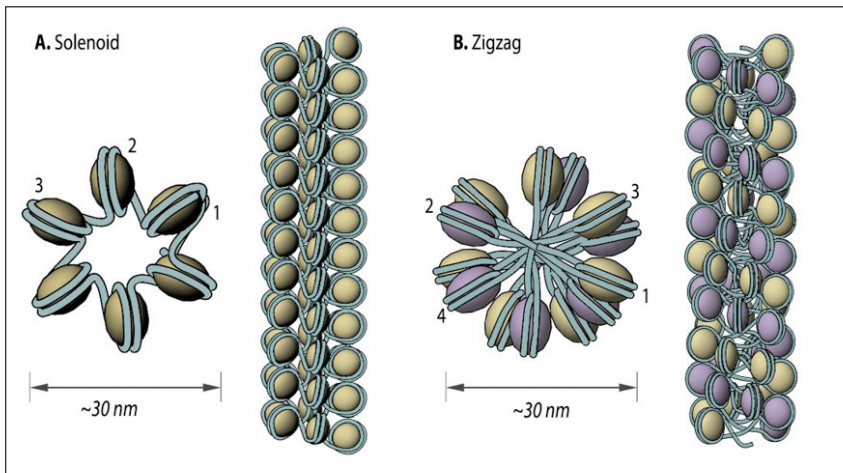
Растягивание



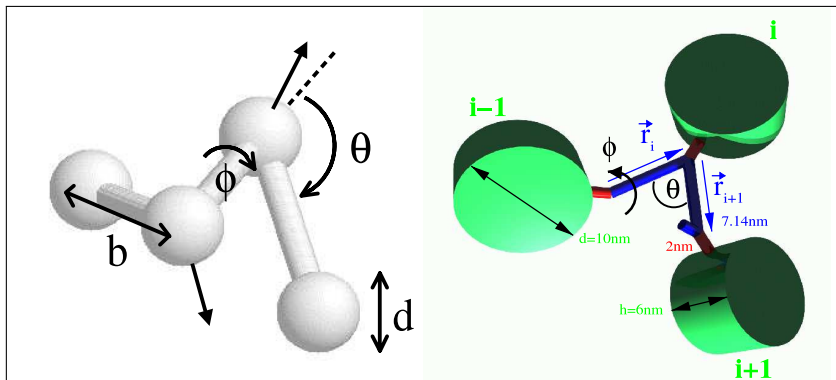
Значения сил совпадают с экспериментальными. Локальные деформации реалистичны.



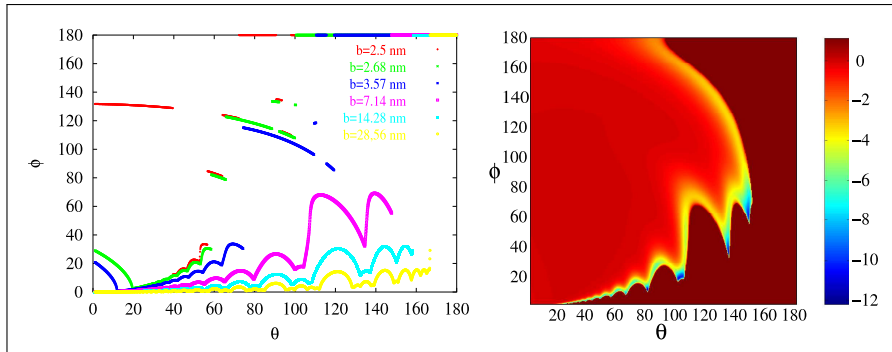
Хроматин



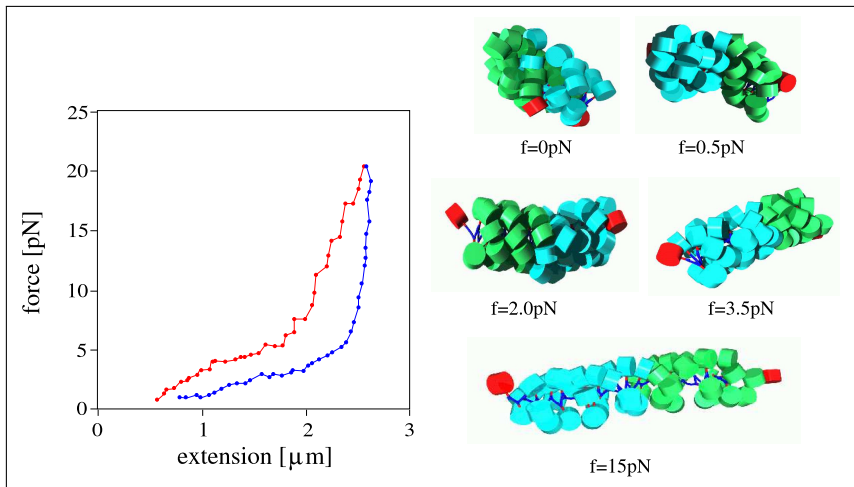
Хроматин, модель блока



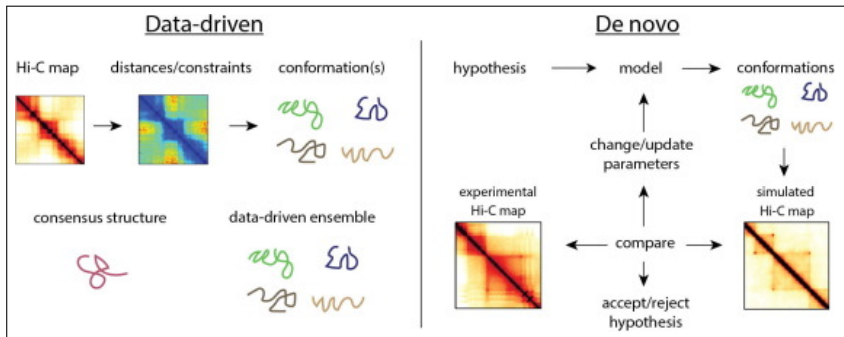
Хроматин, запрещённые зоны



Хроматин, растягивание

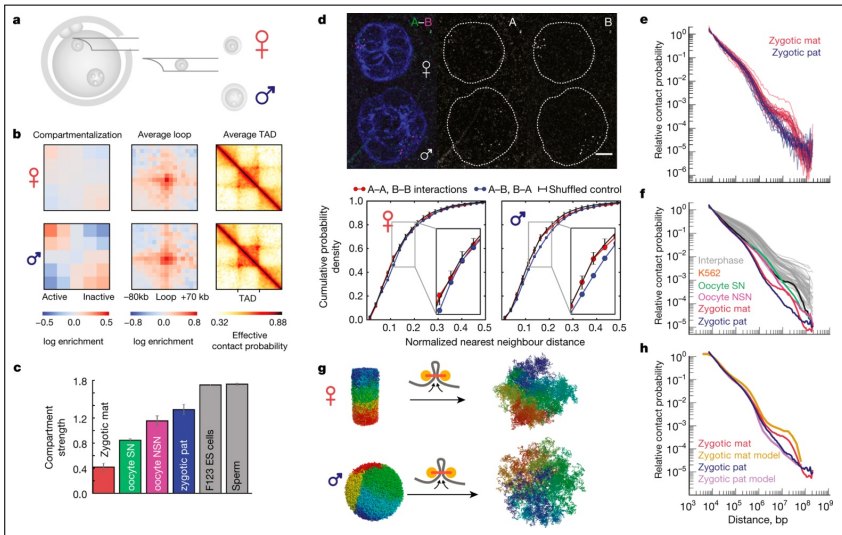


HiC

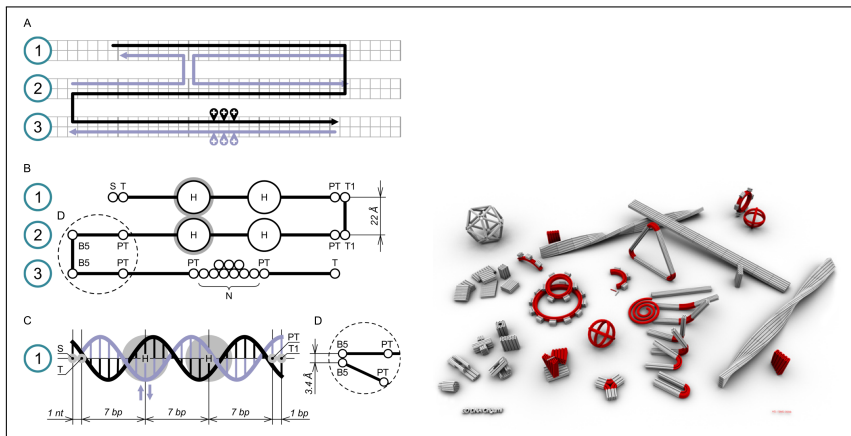




chromatin architecture in haploid nuclei



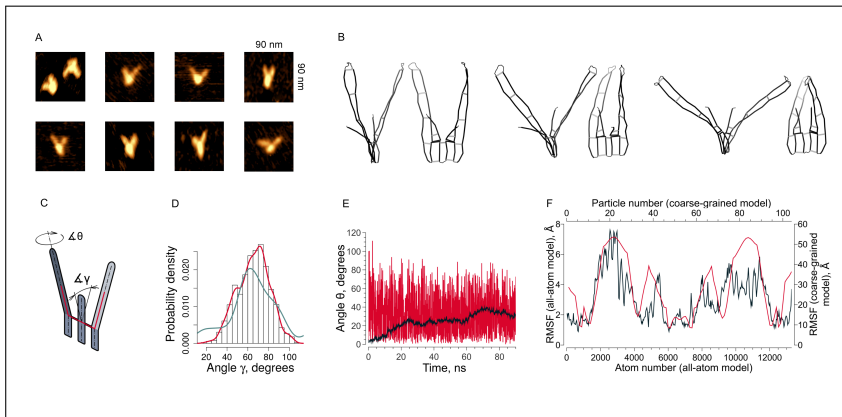
ДНК-оригами



doi: 10.1093/nar/gkx1262



Моделирование ДНК-оригами



10.1093/nar/gkx1262

