Структурная Биоинформатика

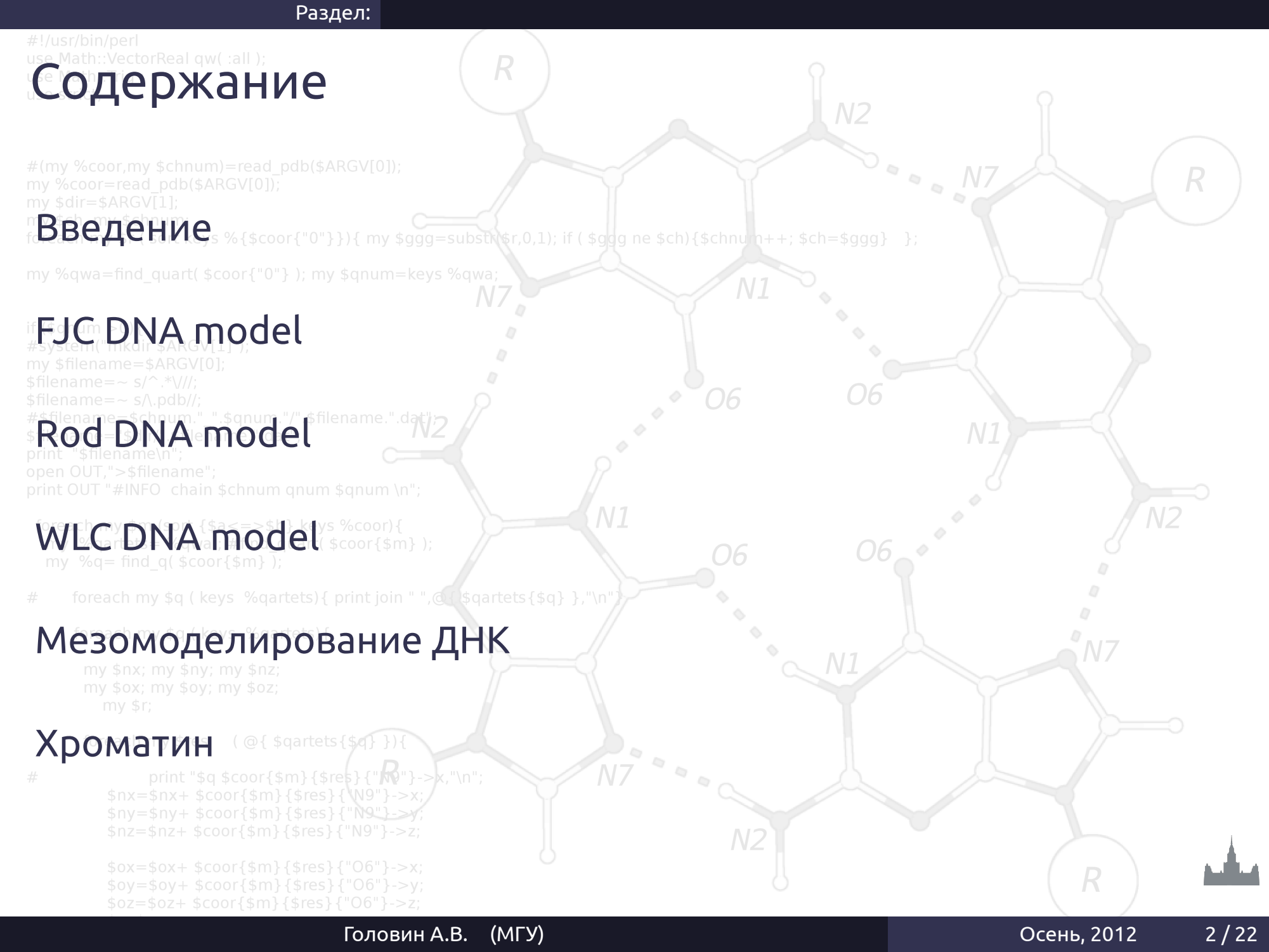
Лекция 11. Пространственные и упругие параметры ДНК как спирали. Гистоны и упаковка.

Головин А.В. [1]

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

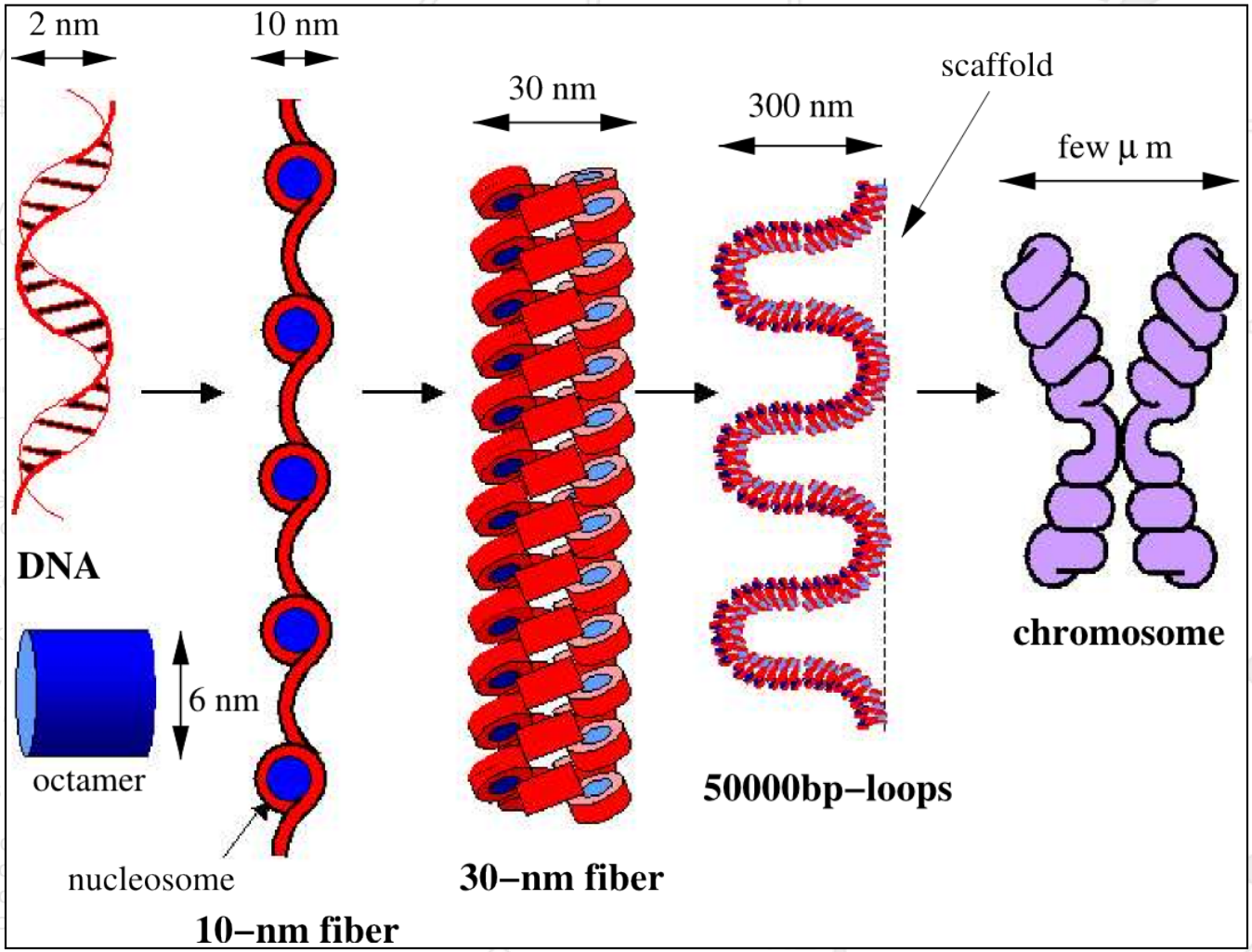
Москва, 2012

Содержание



ДНК не только...

Путь организации ДНК от молекулы до хромосомы:



Основные модели для описания гибкости ДНК

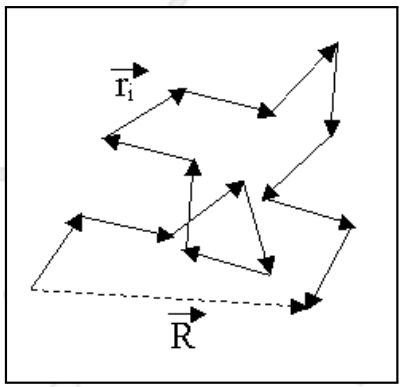
Есть несколько основных подходов для описания гибкости ДНК, не все из них учитывают разницу между dsDNA и ssDNA.

- Freely Jointed Chain, сегменты соединены шарнирами
- Rod model, представление ДНК как стержня.
- Worm Like Chain, изотропный стержень гибкий по всей длине.

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:

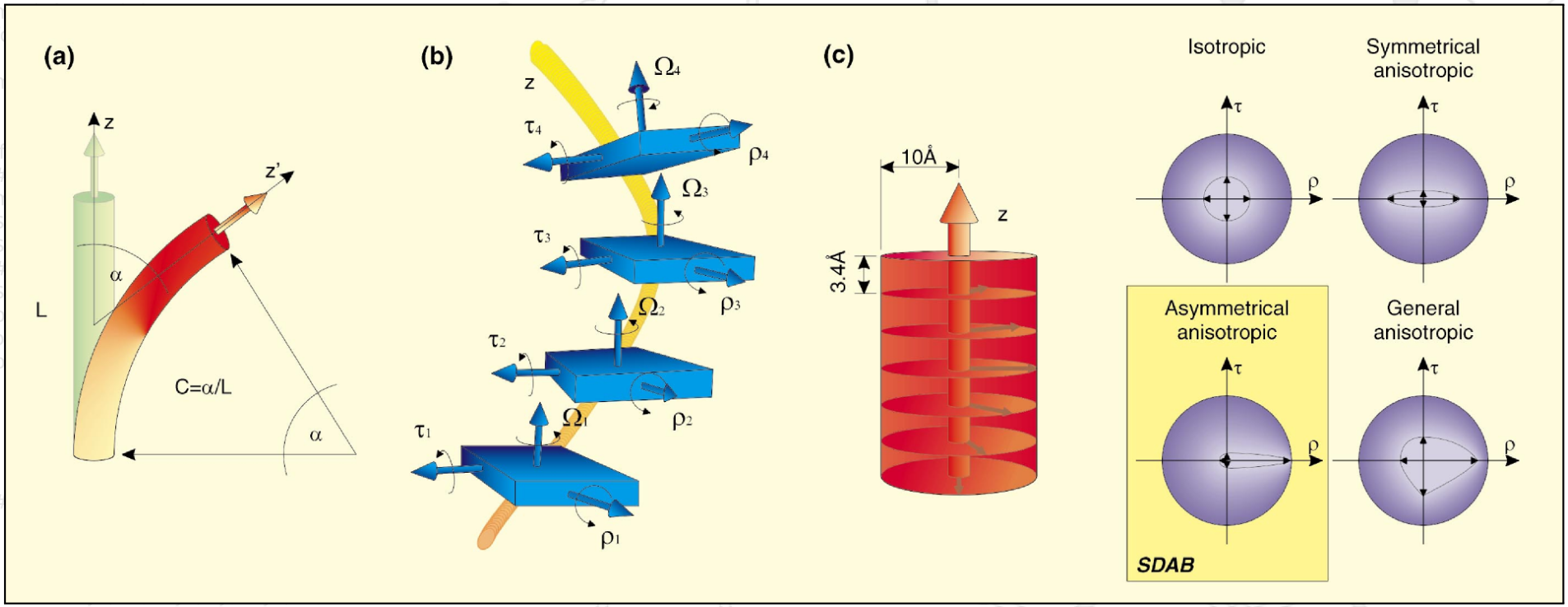


$$< R^2 >= Nl^2 = Ll; \quad P(\vec{R}) = \left(\frac{3}{2\pi N l^2}\right)^{3/2} e^{-\frac{3\vec{R}^2}{2Nl^2}}$$

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

Rod model

ДНК представляется как стержень:



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

E - коэффициент Юнга

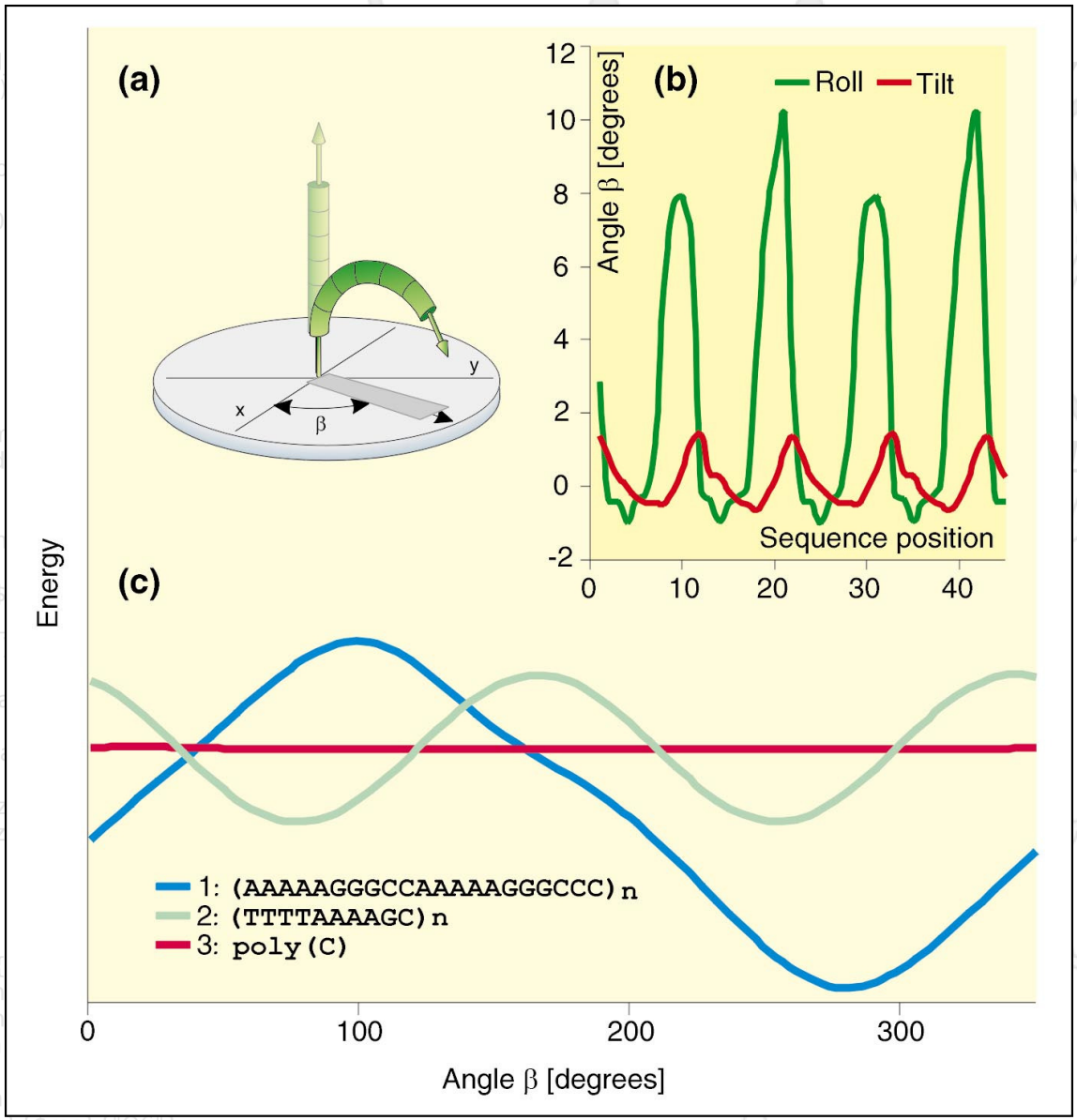
I - момент инерции, для цилиндра радиусом r, $I = \frac{\pi r^4}{4}$

Rod model, последовательность контекста

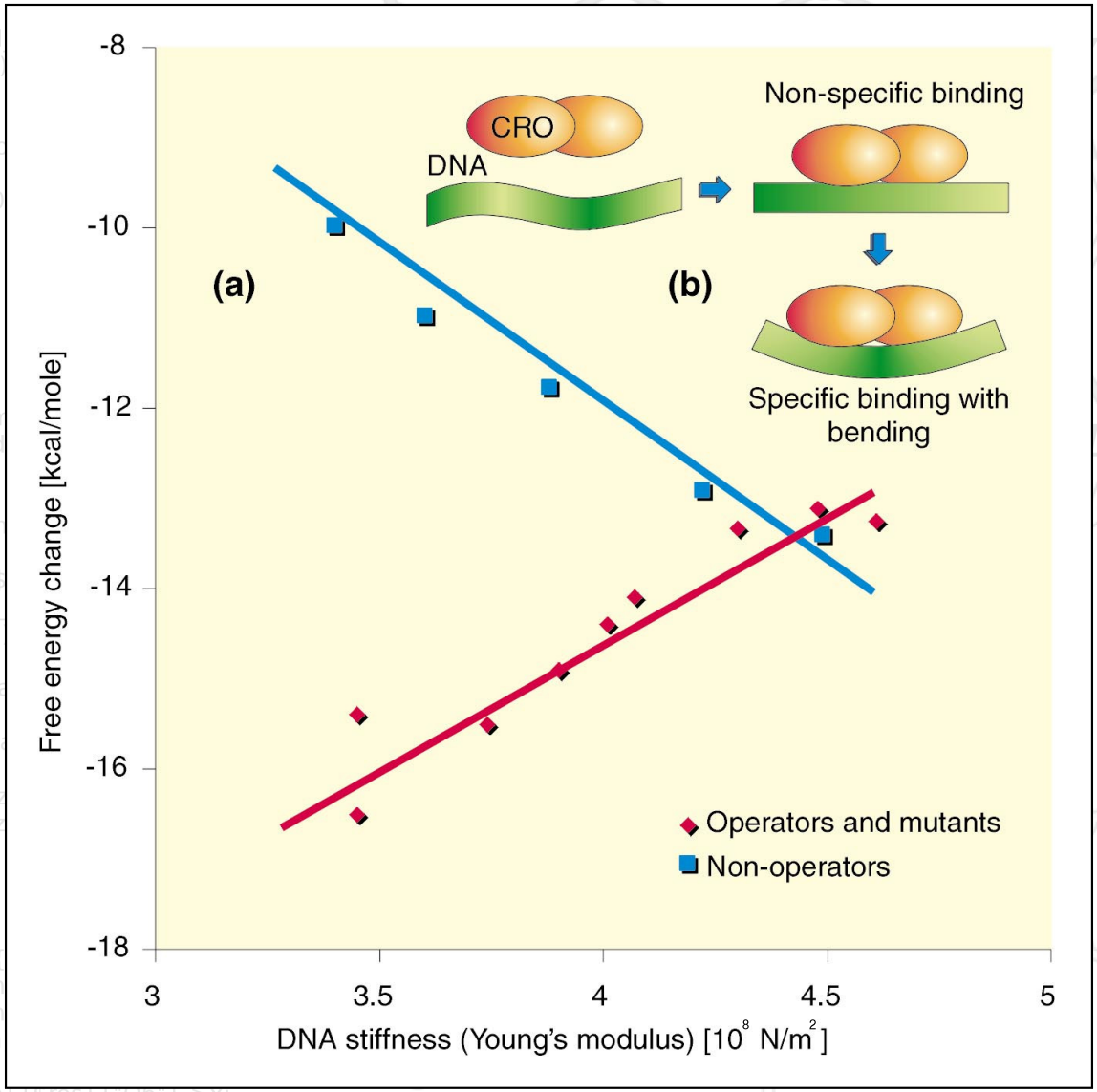
Table I. Sequence-dependent Young's modulus values calculated for various bending models[26,34,40]

	Relative bendability (arbitrary units)		Young's modulus (10^8 Nm^{-2})	
Trinucleotide	DNaseI scale	Consensus scale	DNaseI 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

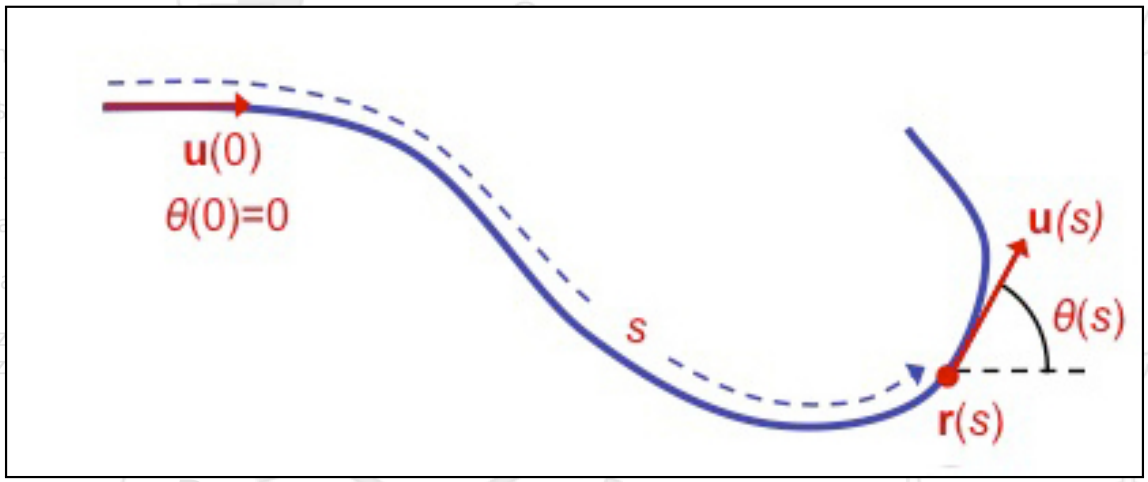
Суть модели это непрерывное описание цепи для решения ряда ограничений:

- Энтропийная эластичность ДНК цепи состоит из малых девиаций по оси молекулы из-за температуры
- Направление цепи коррелирует с длинной цепи, называемой "the persistence length".
  Для ДНК в 10 мМ растворе NaCl, P_{DNA} = 150 п.о. или 550 nm.
- 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 >5pN модель FJC работает хорошо.

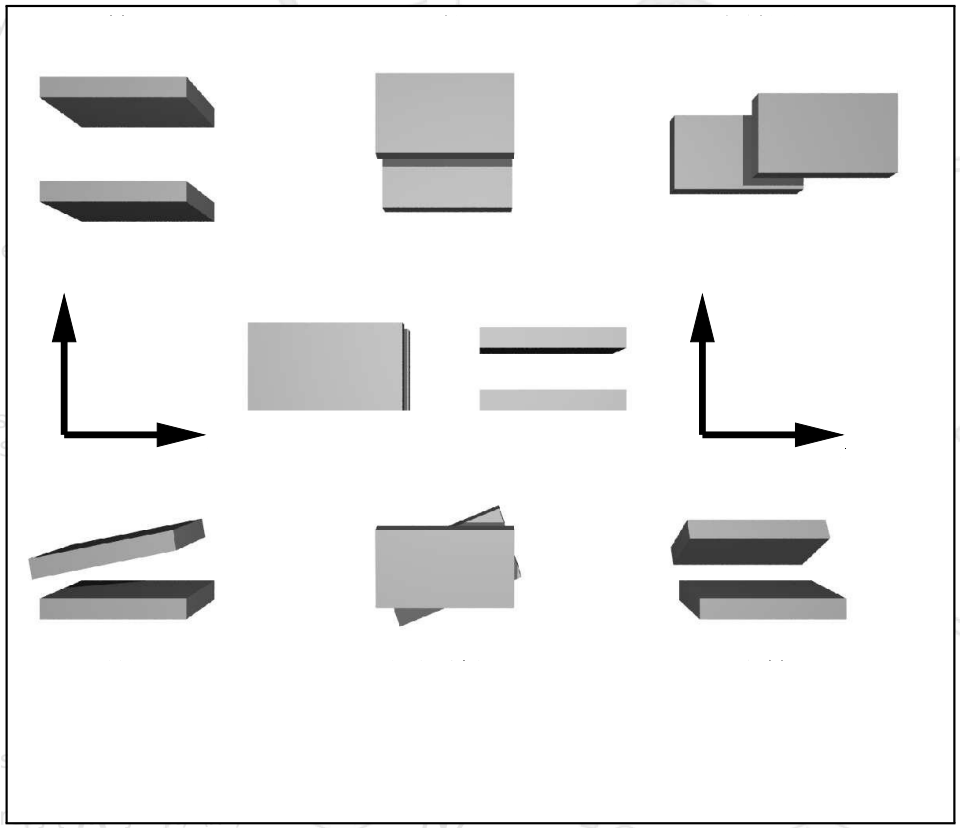
$$f = \frac{k_B T}{b} \frac{1}{1 - z/L}$$

- WLC модель работает во всех диапазонах.

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

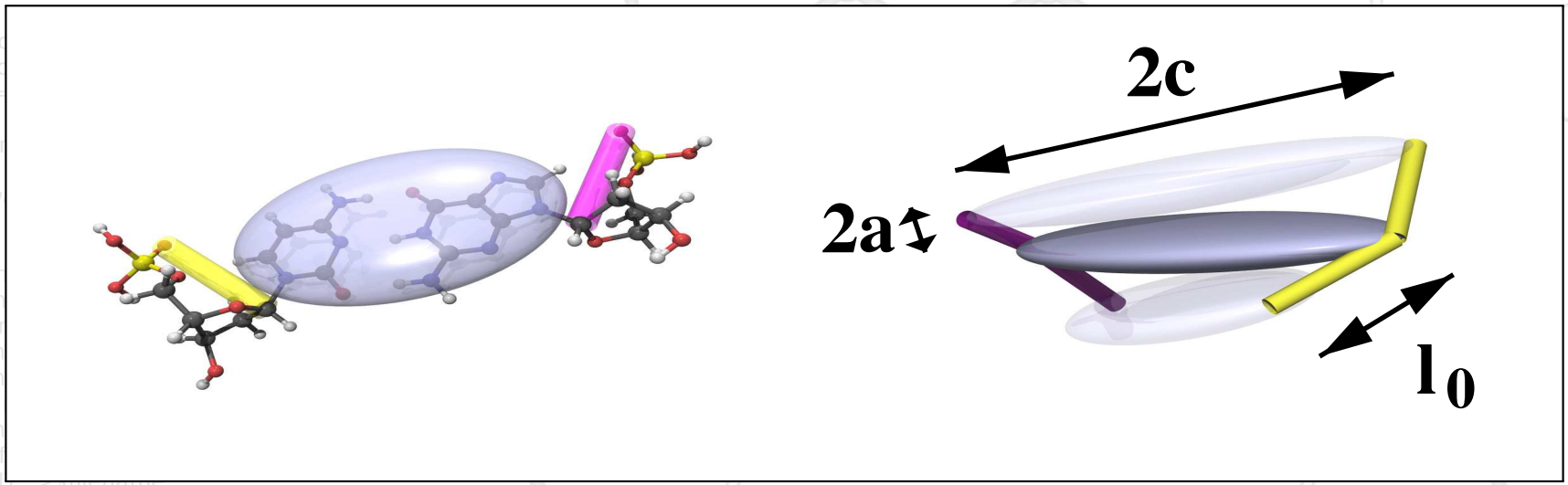
Моделирование ДНК на уровне пар оснований

Рассмотрим типы движений пар оснований друг относительно друга.



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

Потенциал

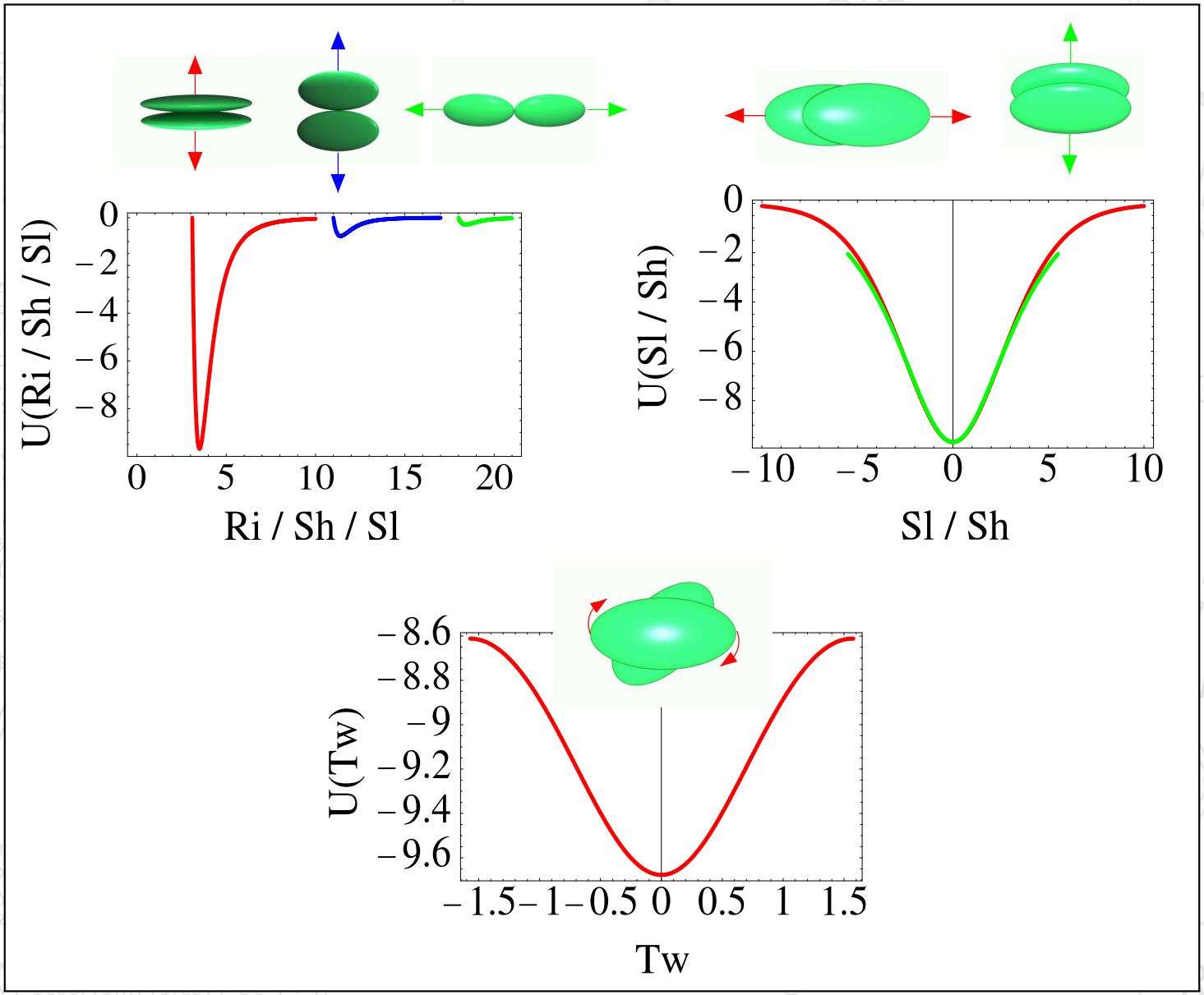


$$U(A_1, A_2, r_{12}) = U_r \eta_{12} \chi_{12}$$

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

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

Вид зависимостей



Растягивание

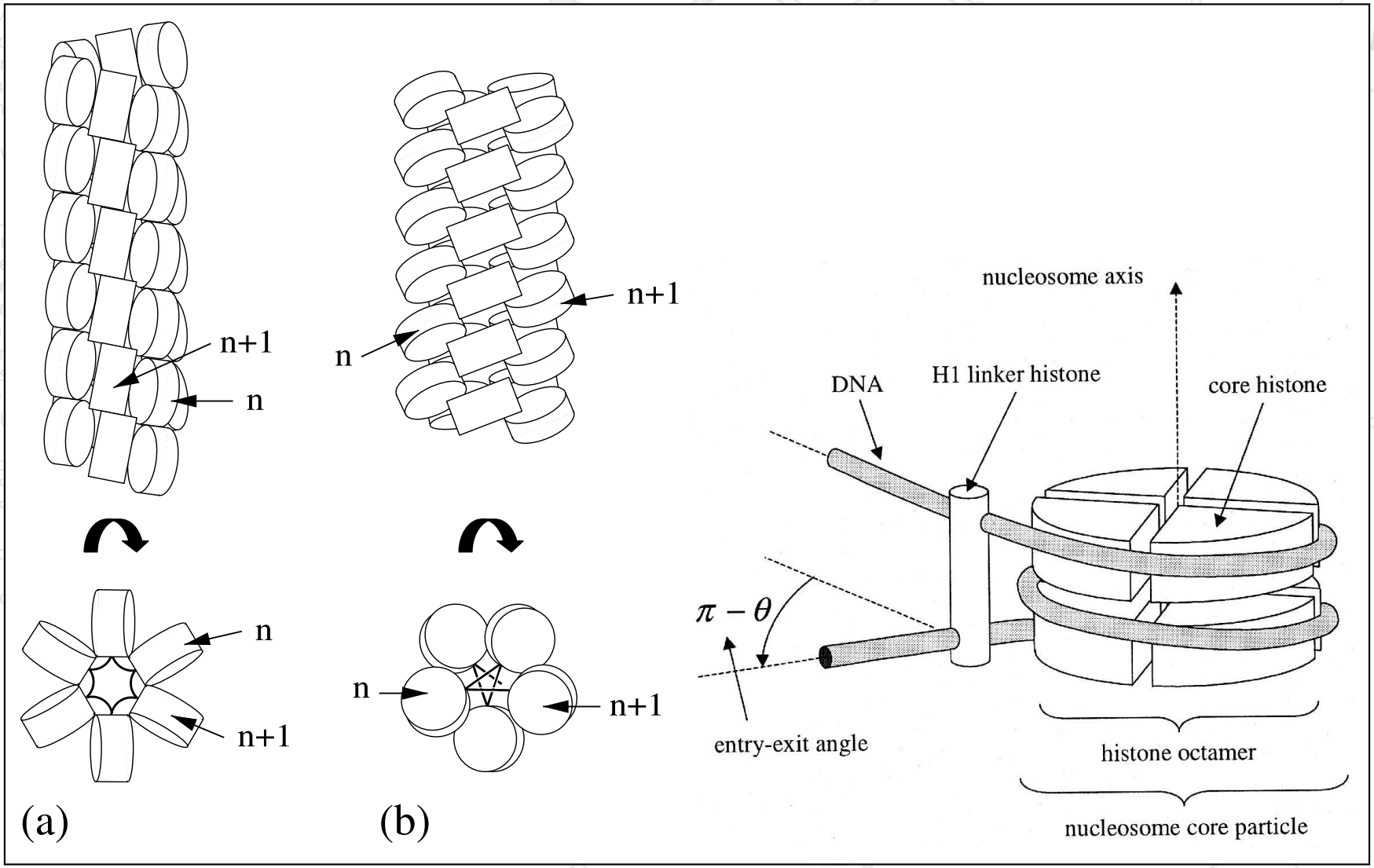
нет силы

критическая сила

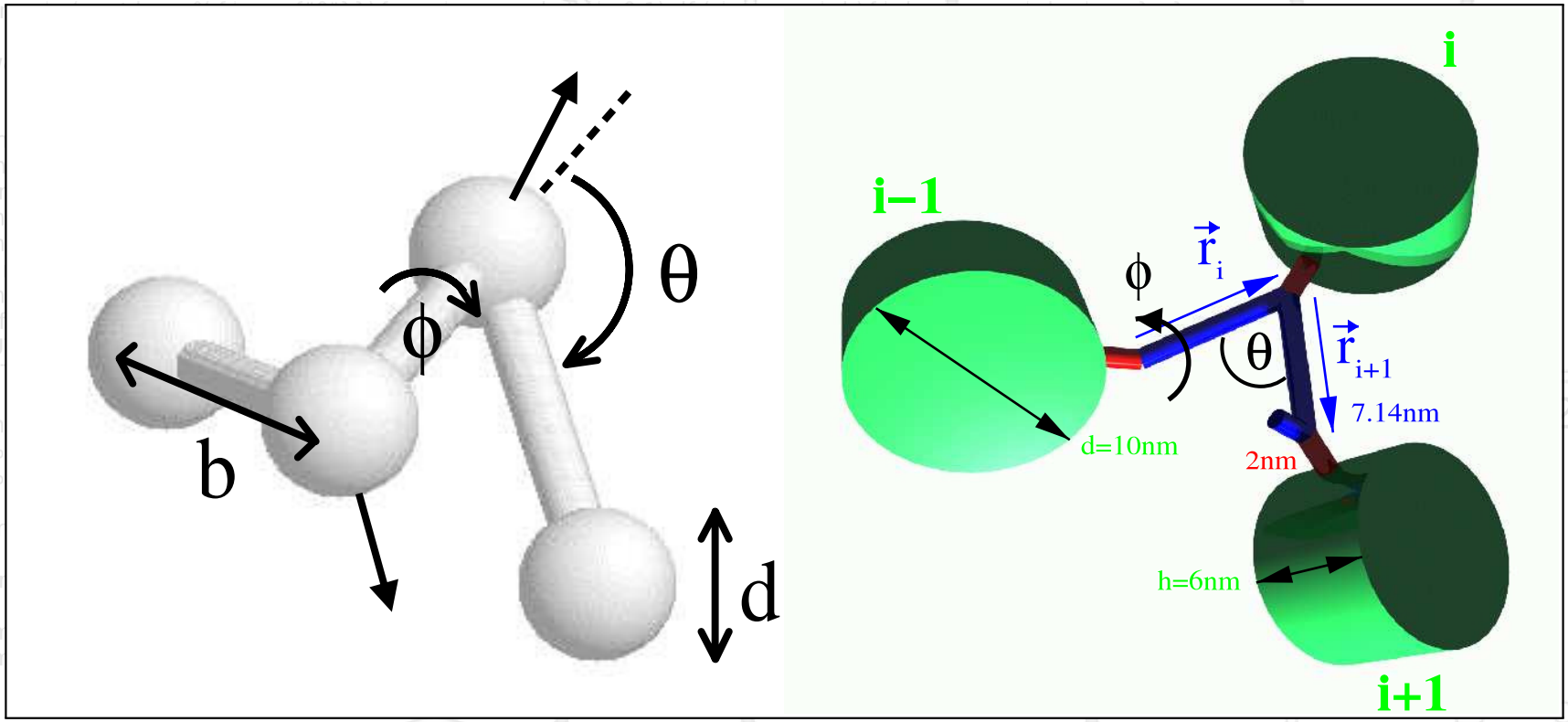
сила более критической

Значения сил совпадают с экспериментальными. Локальные деформации реалистичны.

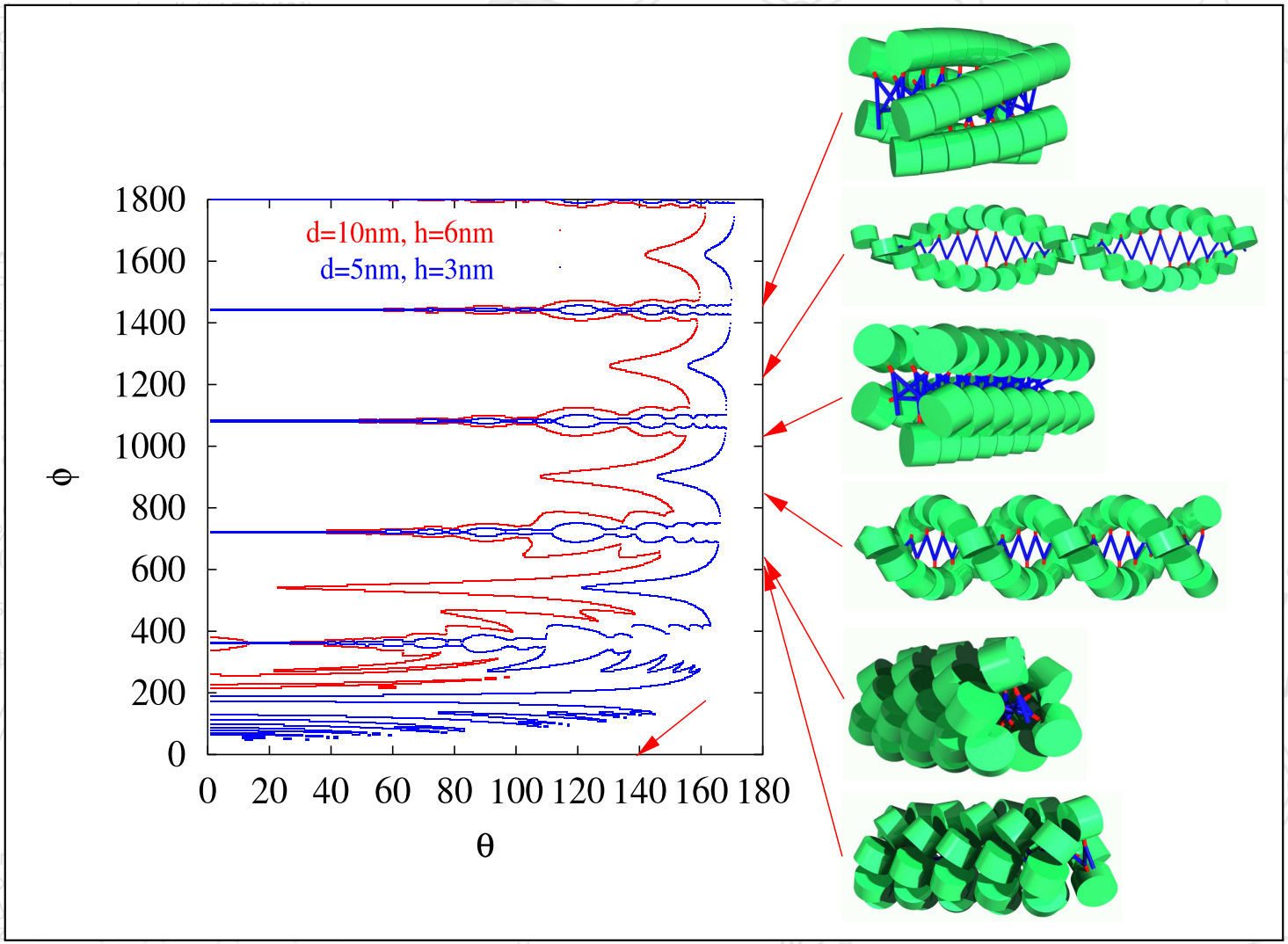
Хроматин


n+1
n
n+1
n
n
n+1
n
n+1
(a)
(b)
nucleosome axis
DNA
H1 linker histone
core histone
$\pi - \theta$
entry-exit angle
histone octamer
nucleosome core particle

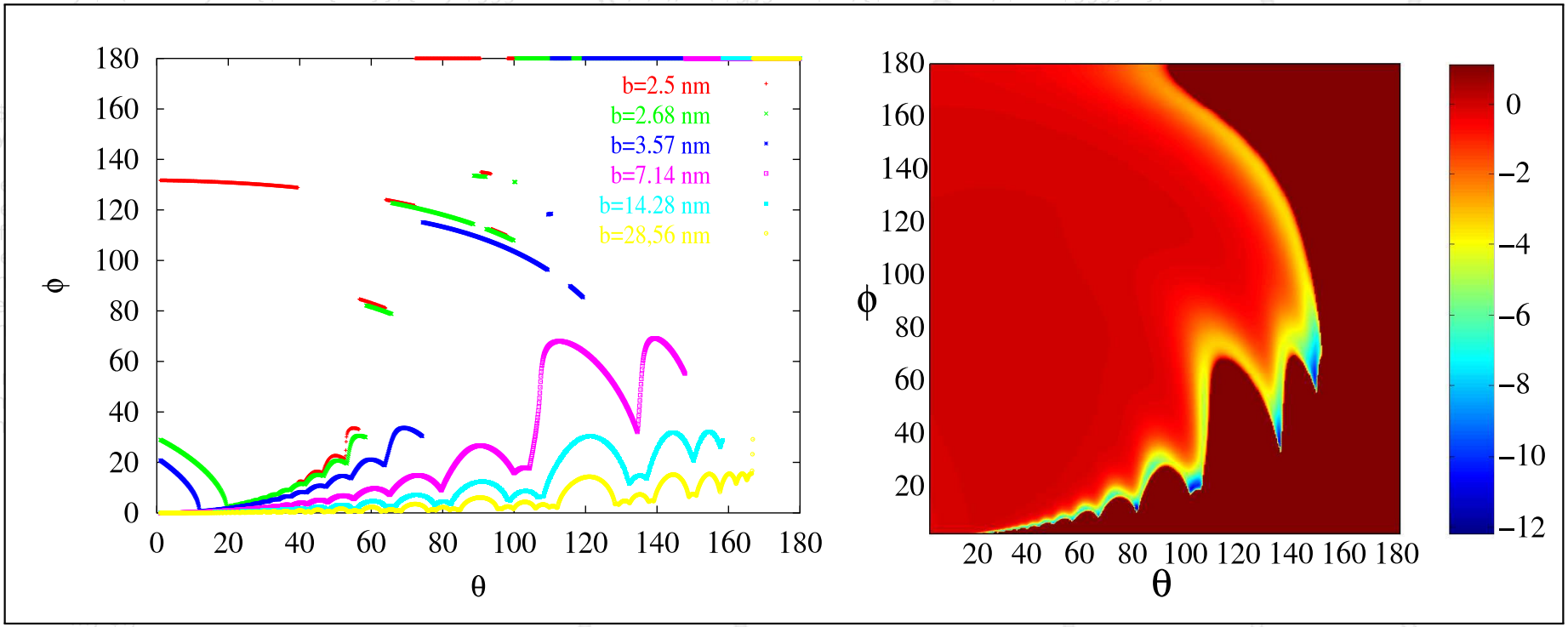
Хроматин, модель блока



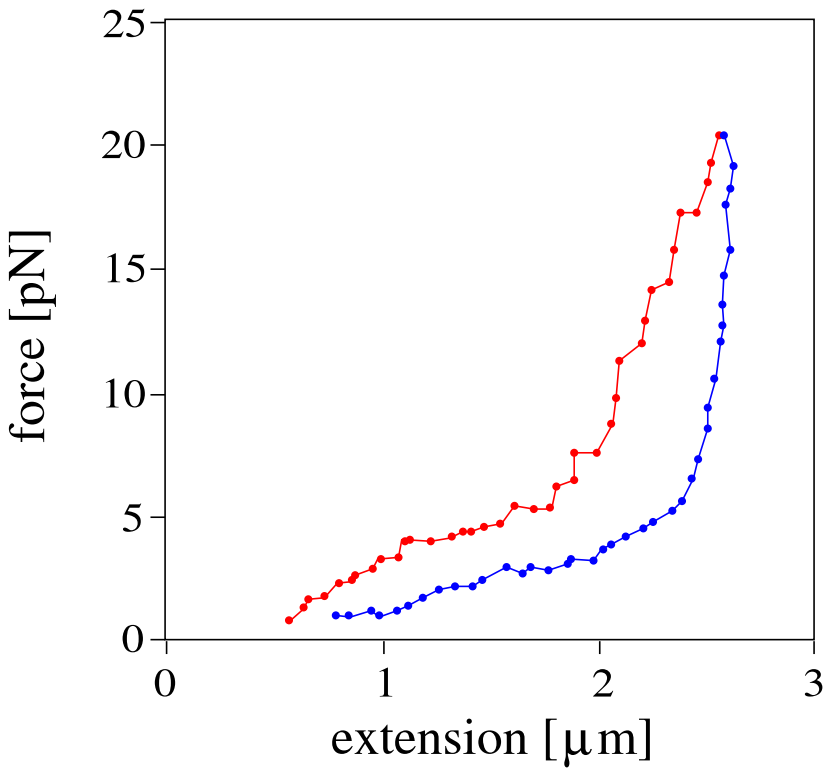
Хроматин, фазовое пространство

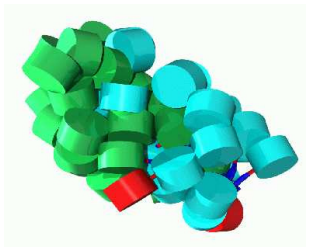


Хроматин, запрещённые зоны

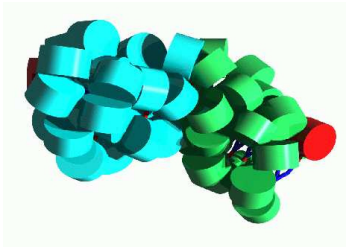


Хроматин, растягивание

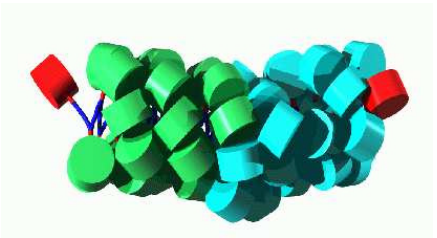




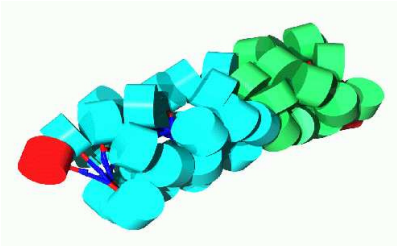
f=0pN



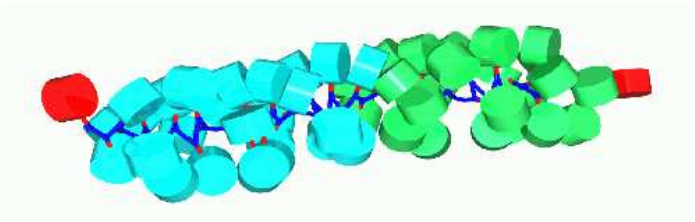
f=0.5pN



f=2.0pN



f=3.5pN



f=15pN

Вопросы?

```
#!/usr/bin/perl
use Math::VectorReal qw( :all );
use strict;

#(my %coor,my $chnum)=read_pdb($ARGV[0]);
my %coor=read_pdb($ARGV[0]);
my $dir=$ARGV[1];
my $ch, my $chnum;
foreach my $r ( sort keys %{$coor{"0"}}){ my $ggg=substr($r,0,1); if ( $ggg ne $ch){$chnum++; $ch=$ggg}   };

my %qwa=find_quart( $coor{"0"} ); my $qnum=keys %qwa;


if ($qnum >0){
#system("mkdir $ARGV[1]");
my $filename=$ARGV[0];
$filename=~ s/^.*\///;
$filename=~ s/\.pdb//;
#$filename=$chnum."_".$qnum."/".$filename.".dat";
$filename="$dir/".$filename.".dat";
print  "$filename\n";
open OUT,">$filename";
print OUT "#INFO  chain $chnum qnum $qnum \n";

  foreach my $m (sort {$a<=>$b} keys %coor){
    my  %qartets= %qwa ; #find_quart( $coor{$m} );
    my  %q= find_q( $coor{$m} );

#       foreach my $q ( keys  %qartets){ print join " ",@{ $qartets{$q} },"\n"}

        foreach my $q ( keys  %qartets){

          my $nx; my $ny; my $nz;
          my $ox; my $oy; my $oz;
             my $r;

          foreach my $res     ( @{ $qartets{$q} }){

#                   print "$q $coor{$m}{$res}{"N9"}->x,"\n";
              $nx=$nx+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->x;
              $ny=$ny+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->y;
              $nz=$nz+ $coor{$m}{$res}{"N9"}->z;

              $ox=$ox+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->x;
              $oy=$oy+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->y;
              $oz=$oz+ $coor{$m}{$res}{"O6"}->z;
```