

Необходимые параметры экструдеров и РНК-полимеразного комплекса для моделирования 3D структуры хроматина

Константинов В.В.^{1, 2*}, Лагунов Т.А.^{1, 2}, Фишман В.С.^{1, 2}

¹ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

² Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

* v.konstantinov.work@gmail.com

Ключевые слова: Hi-C; моделирование; РНК-полимераза; SMC

Мотивация и цель: В настоящий момент достаточно много известно о трехмерной структуре хроматина, начиная с влияния SMC-комплексов (конденсинов и когезинов) на доменную структуру и заканчивая активностью РНК-полимераз как основных факторов транскрипции. Однако вопрос об их взаимодействии раскрыт довольно слабо. Использование данных, собранных на модельном объекте, хромосомах типа ламповых щеток, позволило расширить наше понимание механизмов взаимодействия SMC-комплексов с Полимеразой II.

Методы и алгоритмы: Оценка физических параметров экструдеров и полимераз на основании литературных данных. Моделирование их взаимодействий на уровнях 1D и 3D с использованием программного пакета polychrom, анализ получаемых карт контактов. Сравнение модельных кривых $P(s)$ с данными Hi-C эксперимента на одиночных ооцитах. Для получения зависимости вероятности контактов от расстояния использован программный пакет cooltools. Статистическая обработка результатов выполнена на языке python.

Результаты: В ходе изучения литературы были установлены допустимые границы параметров и ряд возможных механизмов взаимодействия. Так, был проверен механизм нетопологического перемещения конденсинов, что может объяснить способность конденсинов вытягивать хроматин несмотря на наличие препятствий большого размера на своем пути. Выполнено сравнение результатов моделирования для экструдеров с различной скоростью переключения направления вытягивания хроматина SMC-комплексом. Произведен подбор наиболее согласующихся с экспериментальными данными значений времени жизни активного экструдера и количества активных экструдеров. Исследована зависимость различных функций вероятности преодоления РНК-полимеразы и РНК-матрикса экструдером на формирование паттернов пространственных контактов, характерных для различной ориентации соседних генов.

Выводы: Проведенное исследование позволило воспроизвести ряд ранее наблюдаемых явлений в архитектуре хроматина за счет компьютерного моделирования. Это говорит в пользу топологического механизма перемещения SMC-комплексов и дает более полное представление об их взаимодействии с РНК-полимеразами.

Финансирование: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 22-14-00247).

Necessary parameters of extruders and RNA polymerase complex for modeling 3D chromatin structure

Konstantinov V.V.^{1, 2*}, Lagunov T.A.^{1, 2}, Fishman V.S.^{1, 2}

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

* v.konstantinov.work@gmail.com

Key words: Hi-C, modelling; RNA-polymerase; SMC

Motivation and Aim: At the moment, quite a lot is known about the three-dimensional structure of chromatin, starting with the influence of SMC complexes (condensins and cohesins) on the domain structure and ending with the activity of RNA polymerases as the main transcription factors. However, the question of their interaction is rather poorly understood. The use of data collected on a model object, lampbrush chromosomes, has allowed us to expand our understanding of the mechanisms of interaction of SMC complexes with Polymerase II.

Methods and Algorithms: Estimation of physical parameters for extruders and polymerases based on literature data. Modeling of their interactions at the 1D and 3D levels using the polychrom software package, analysis of the resulting contact maps. Comparison of model P(s) curves with data from the Hi-C experiment on single oocytes. To obtain the dependence of the probability of contacts on distance, the cooltools software package was used. Statistical processing of the results was performed in Python.

Results: During the study of the literature, acceptable parameter limits and a number of possible interaction mechanisms were established. This is how the mechanism of non-morphological movement of condensins was tested, which may explain the ability of condensins to pull chromatin despite the presence of large obstacles in their path. The simulation results are compared for extruders with different speeds of switching the direction of chromatin extraction by the SMC complex. The selection of the values of the lifetime of the active extruder and the number of active extruders that are most consistent with the experimental data was carried out. The dependence of various probability functions of overcoming RNA polymerase and RNA matrix by an extruder on the formation of spatial contact patterns characteristic of different orientations of neighboring genes has been studied.

Conclusion: The study made it possible to reproduce a number of previously observed phenomena in chromatin architecture through computer modeling. This speaks in favor of the topological motive mechanism of SMC complexes and gives a more complete picture of their interaction with RNA polymerases.

Funding: The research was supported by RSF (project No. 22-14-00247).