

Интегративное моделирование укладки хроматина на супрануклеосомном уровне

Научный руководитель – Шайтан Алексей Константинович

Тимохин Григорий Сергеевич

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия

E-mail: Green-Tim@yandex.ru

Изучение организации хроматина на супрануклеосомном уровне и её связи с регуляцией транскрипции является одной из основных задач современной молекулярной биологии [5]. Значительный прорыв в этой области был обеспечен появлением метода Micro-C, позволяющего определять частоту пространственных взаимодействий между всеми локусами в геноме с разрешением, соответствующим линейным размерам одной нуклеосомы [2]. Параллельно был разработан ряд методов позиционирования нуклеосом. К числу наиболее популярных из них относится MNase-seq [3]. Проблемой этих методов является то, что нуклеосомы позиционируются на линейном геноме без учета их пространственной близости. Это делает невозможной высокоточную реконструкцию укладки хроматина на супрануклеосомном уровне на основании данных, полученных этими методами.

Разработанная нами система интегрирует данные Micro-C с информацией о позициях нуклеосом, позволяя картировать нуклеосомы на трехмерный геном (см. рис.1 — блок-схему системы интеграции данных). Система была протестирована на данных Micro-C и MNase-seq хроматина эмбриональных стволовых клеток домашней мыши, взятых из открытых репозиториев. Были получены частоты пространственных взаимодействий нуклеосом (см. рис.2 — диаграмму рассеяния частот взаимодействия нуклеосом). На их основании с помощью программы для молекулярного моделирования, разработанной на нашей кафедре, была реконструирована трехмерная организация генома домашней мыши в локусе Igf2-N19, регуляция транскрипции в котором обеспечивается в том числе за счет пространственных взаимодействий регуляторных элементов и промоторов (см. рис.3 — модель укладки хроматина на супрануклеосомном уровне) [4].

Разработанная нами система может использоваться для получения данных об укладке хроматина с максимальным для полногеномного анализа разрешением. В будущем предполагается модифицировать систему, добавив в неё модуль для интеграции данных ChIA-PET об ассоциированных с хроматином транскрипционных факторах [1]. Это позволит изучать участие трехмерной организации генома в регуляции транскрипции.

Источники и литература

- 1) Fullwood et al. An Oestrogen Receptor α -bound Human Chromatin Interactome // Nature, 2009, 462(7269)
- 2) Hsieh et al. Mapping Nucleosome Resolution Chromosome Folding in Yeast by Micro-C // Cell, 2015, 162(1)
- 3) Klein et al. Genomic methods in profiling DNA accessibility and factor localization // Chromosome research, 2020, 28(1)

- 4) Lleres et al. CTCF modulates allele-specific sub-TAD organization and imprinted gene activity at the mouse Dlk1-Dio3 and Igf2-H19 domains // Genome Biology, 2019, 20(1)
- 5) Zheng et al. The role of 3D genome organization in development and cell differentiation // Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2019, 20(9)

Иллюстрации

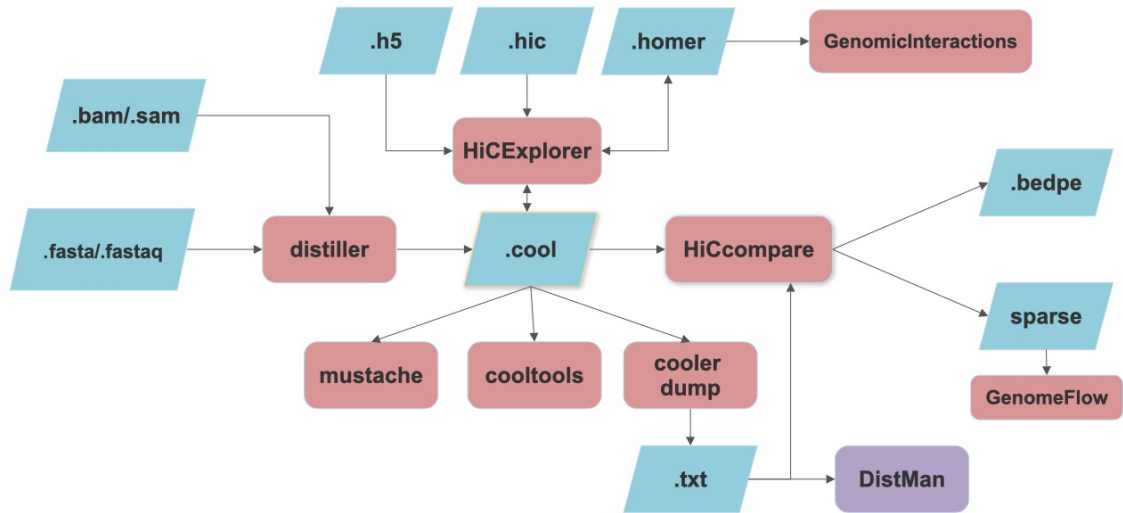


Рис. 1. Рис.1 – Блок-схема системы интеграции данных Micro-C и данных позиционирования нуклеосом

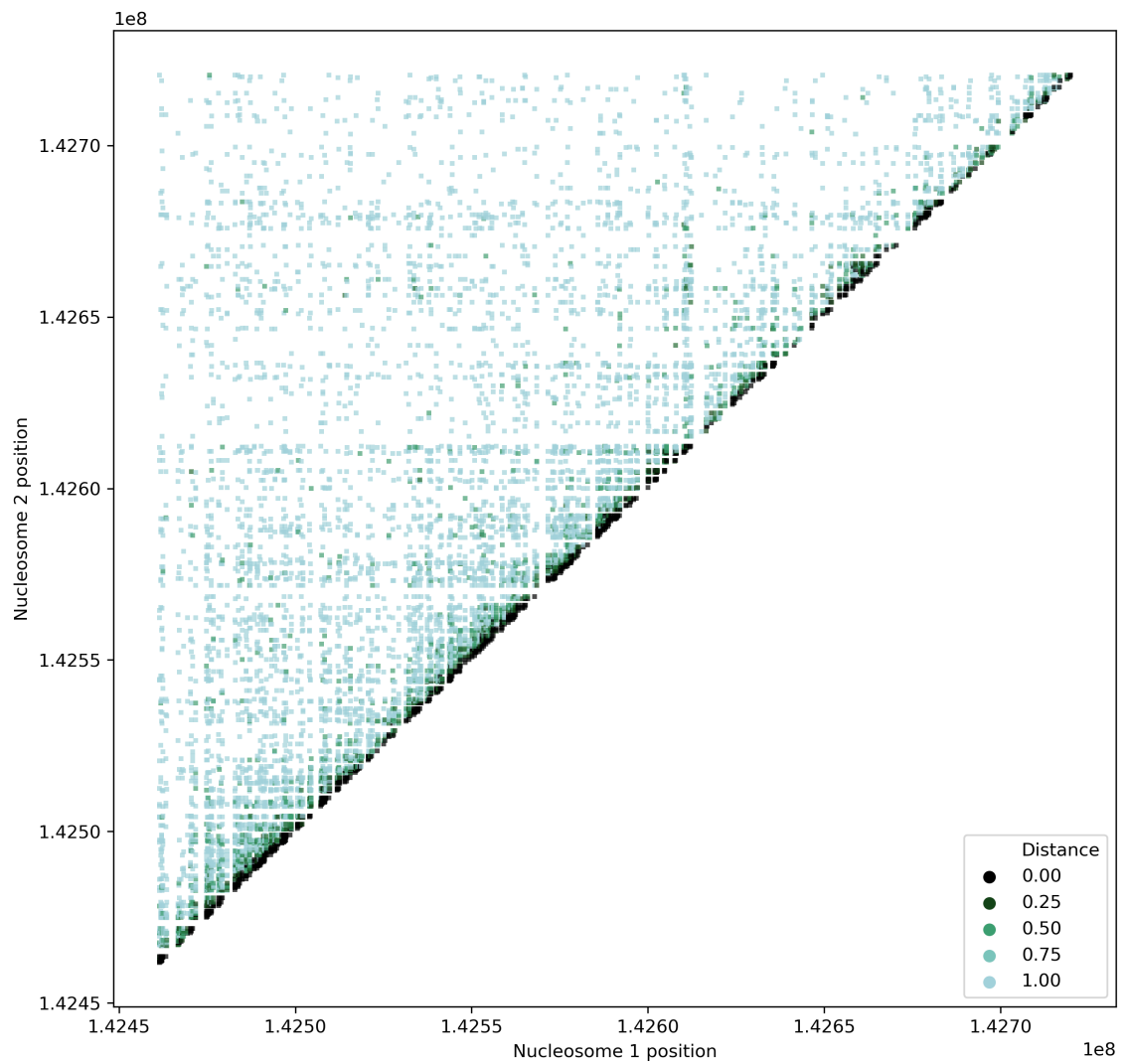


Рис. 2. Рис.2 — Диаграмма рассеяния частот взаимодействия нуклеосом в локусе Igf2-H19 клеток линии mESC

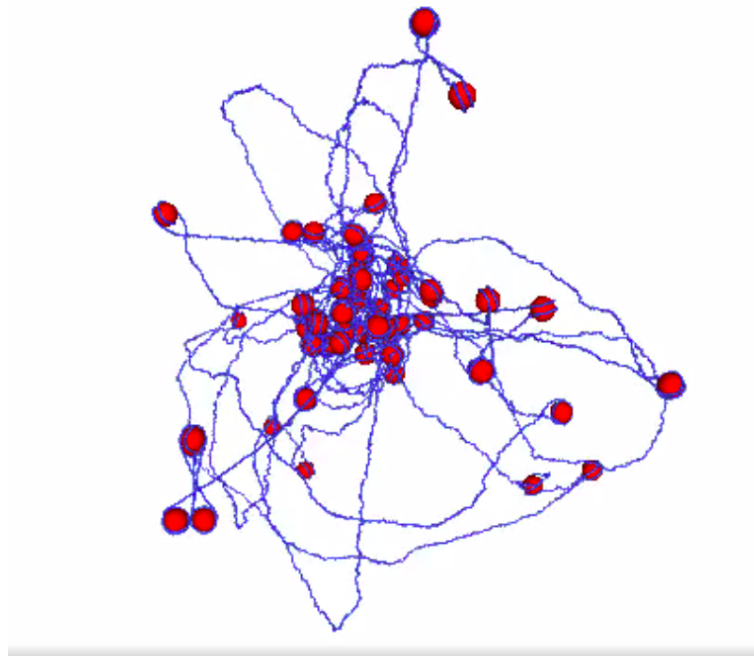


Рис. 3. Рис.3 — Модель укладки хроматина на супрануклеосомном уровне в локусе Igf2-H19 клеток линии mESC, созданная на основе интегрированных данных