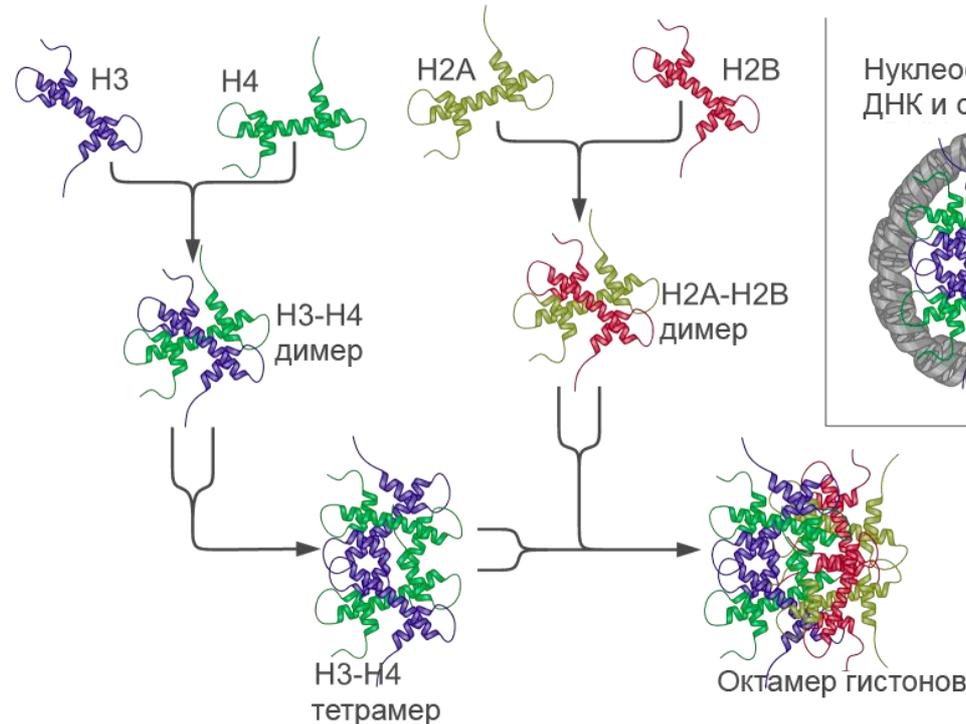
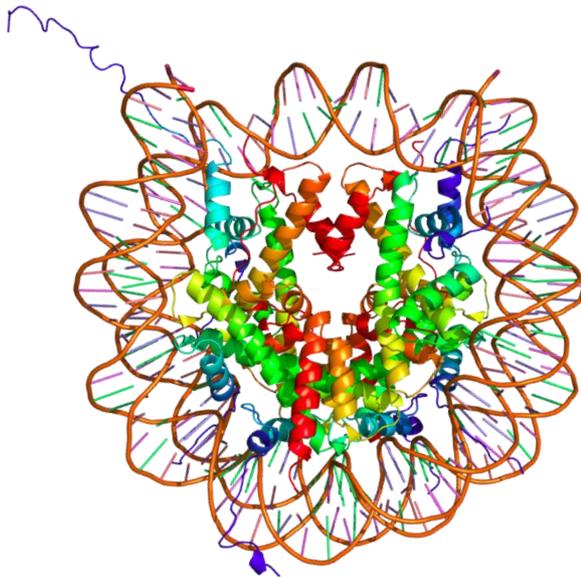


Моделирование нуклеосомы с SIN-мутациями

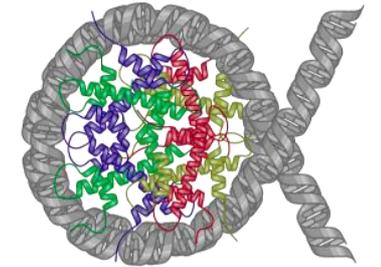
Осина Елизавета, 2020

Nucleosome

- 1) Октамерный комплекс, образованный совместной упаковкой нити ДНК с двумя наборами ядерных гистонов H2A, H2, H3 и H4 и 146 парами оснований ДНК
- 2) Комплекс состоит из нескольких белков - продуктов генов SWI и SNF (SWI1, SWI2 / SNF2, SWI3, SWI5, SWI6)
- 3) Динамичные структуры, регулирующие взаимодействия с сайтами ДНК, в том числе с факторами транскрипции
- 4) Гистоны могут иметь различные ковалентные модификации и замещаться на вариантные формы, что влияет на свойства хроматина, используется для регуляции экспрессии генов и обозначения определенных участков хромосом со специфическими функциями



Нуклеосома: комплекс ДНК и октамера гистонов

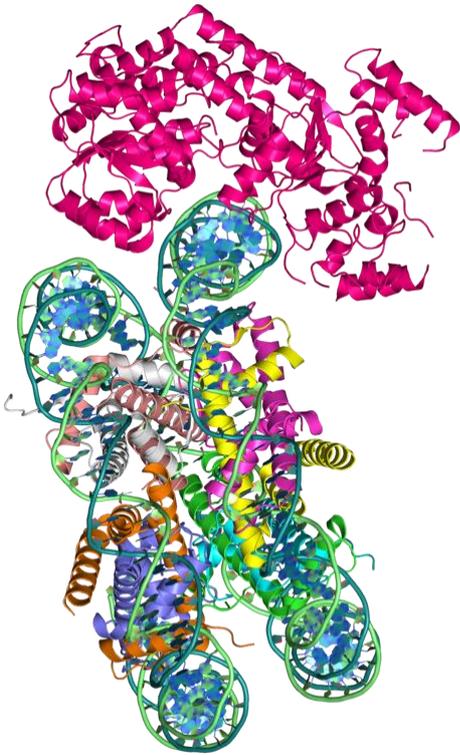


1KX5

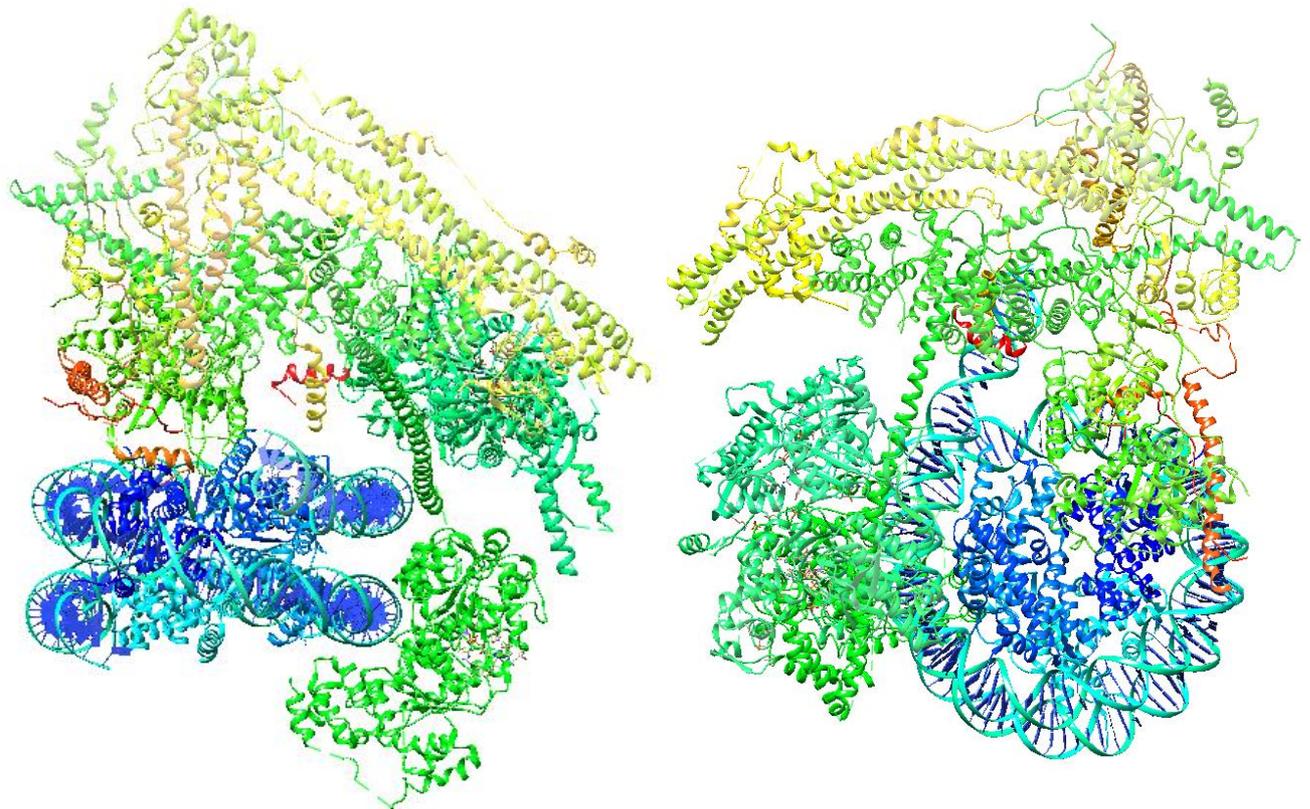
X-Ray Structure of the Nucleosome Core Particle, at 1.9 Å Resolution

SWI/SNF complex

- 1) АТФ-зависимый комплекс ремоделирования хроматина эукариот.
- 2) Комплекс состоит из нескольких белков - продуктов генов SWI и SNF (SWI1, SWI2 / SNF2, SWI3, SWI5, SWI6)
- 3) Обеспечивает перестройку нуклеосом, которая рассматривается как скольжение, может дестабилизировать взаимодействия гистон-ДНК
- 4) Опухолевый супрессор

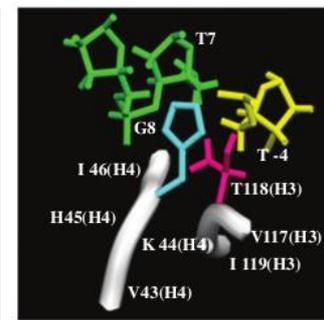
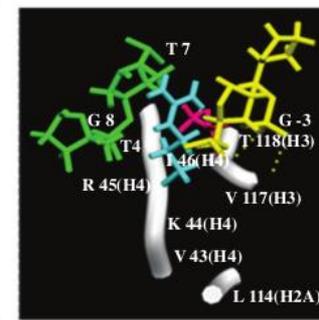
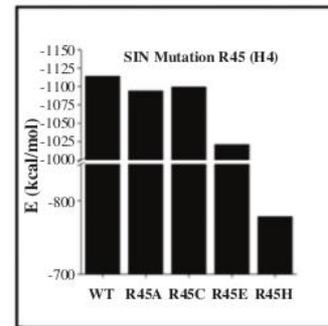
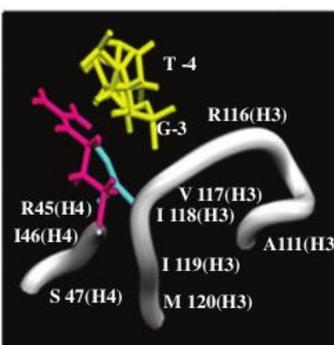
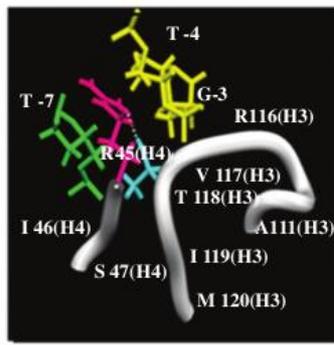
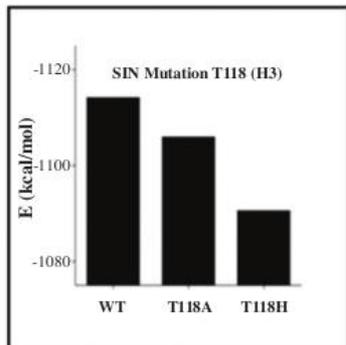
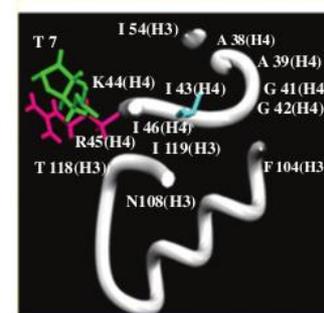
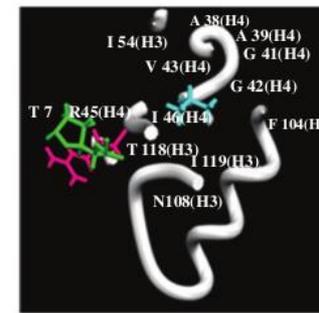
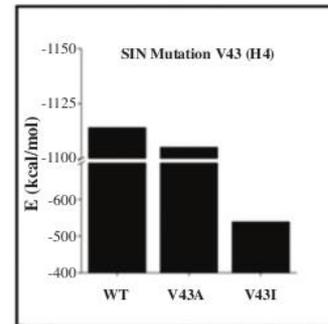
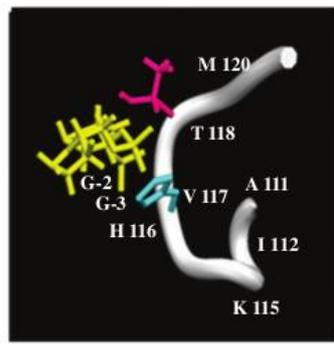
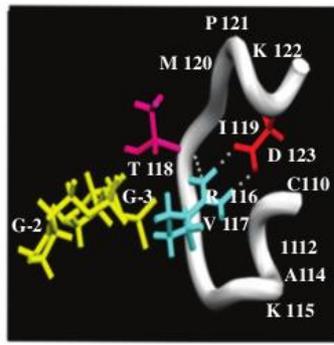
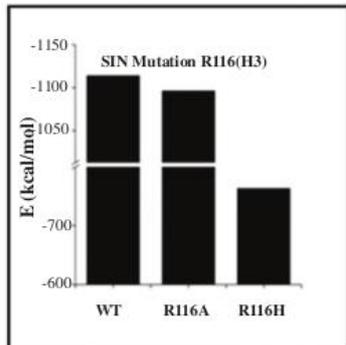
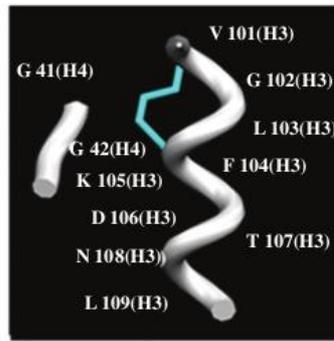
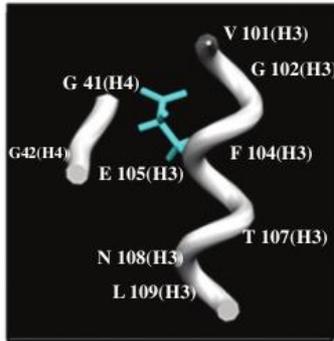
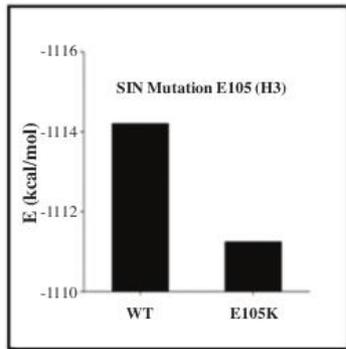


Snf2 ATPase bound
to a nucleosome



SWI/SNF nucleosome complex

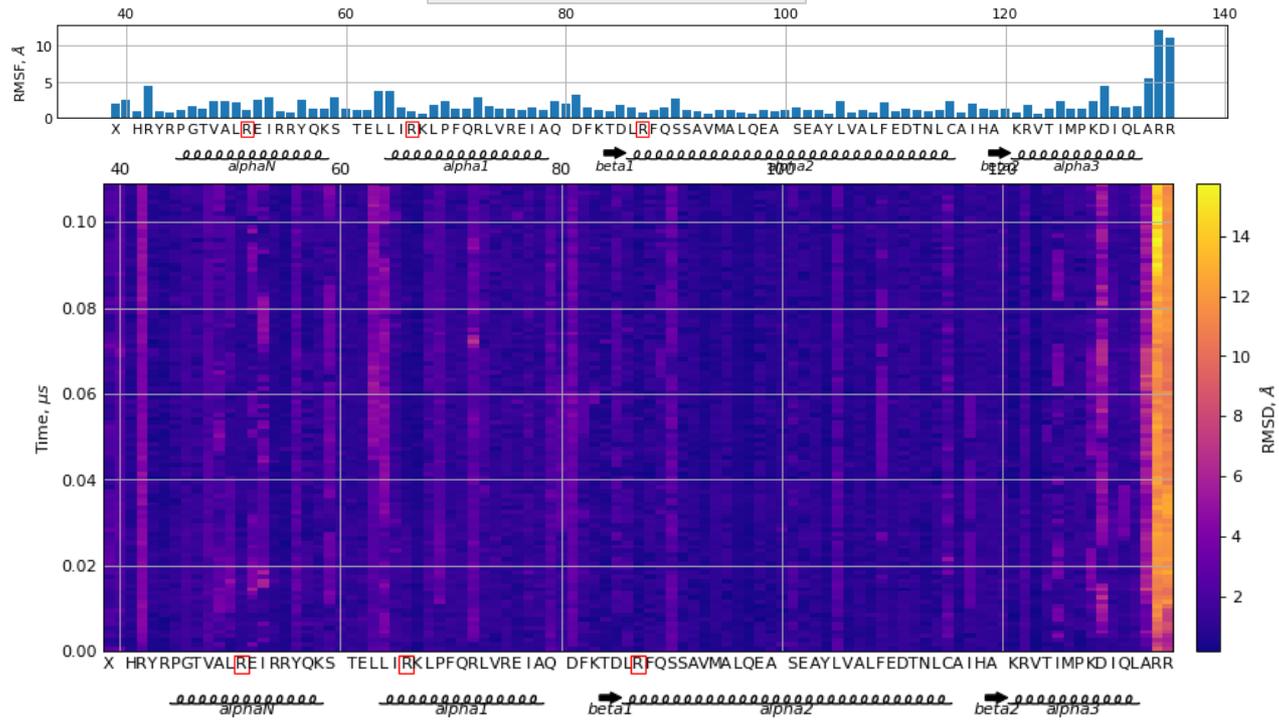
SIN-mutations



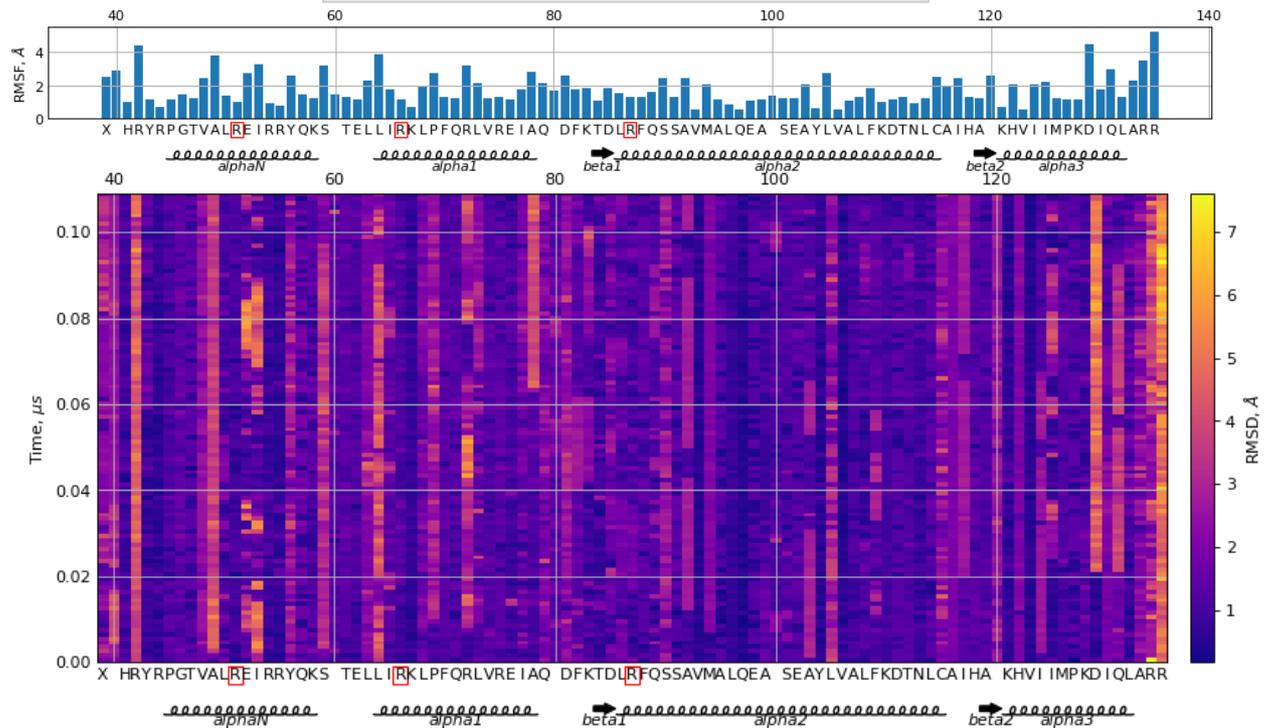
SIN mutations (the core histones H3)

SIN mutations (the core histones H4)

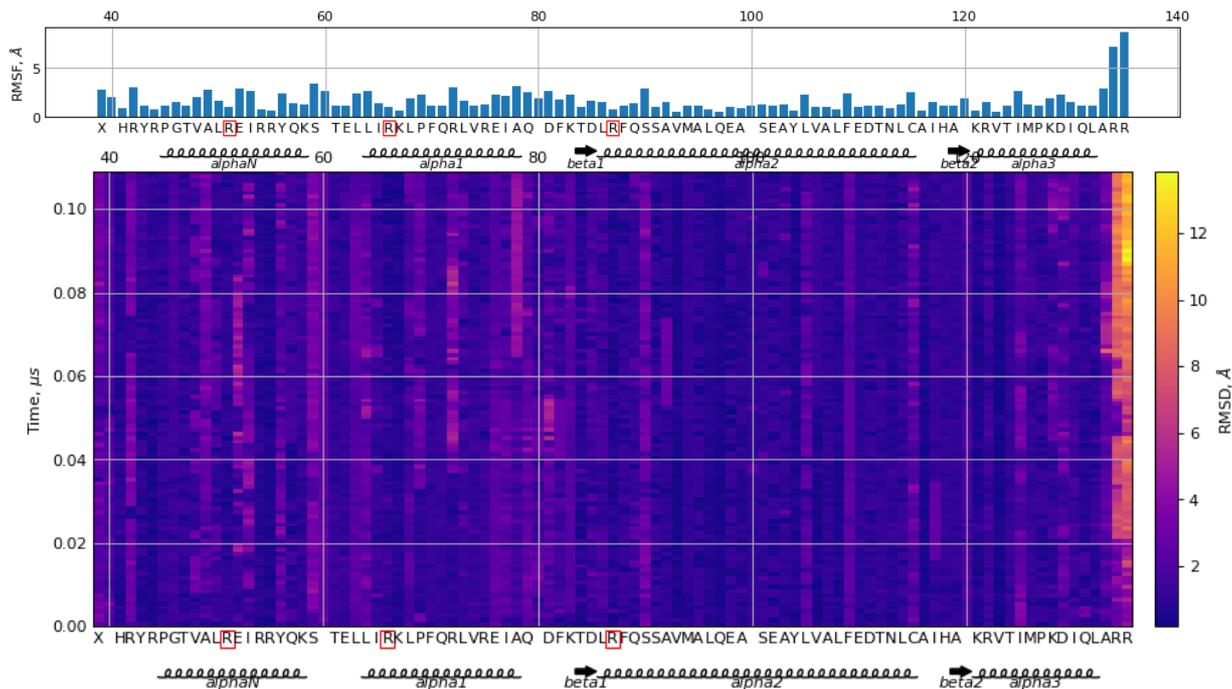
1KX5 Chain A H3



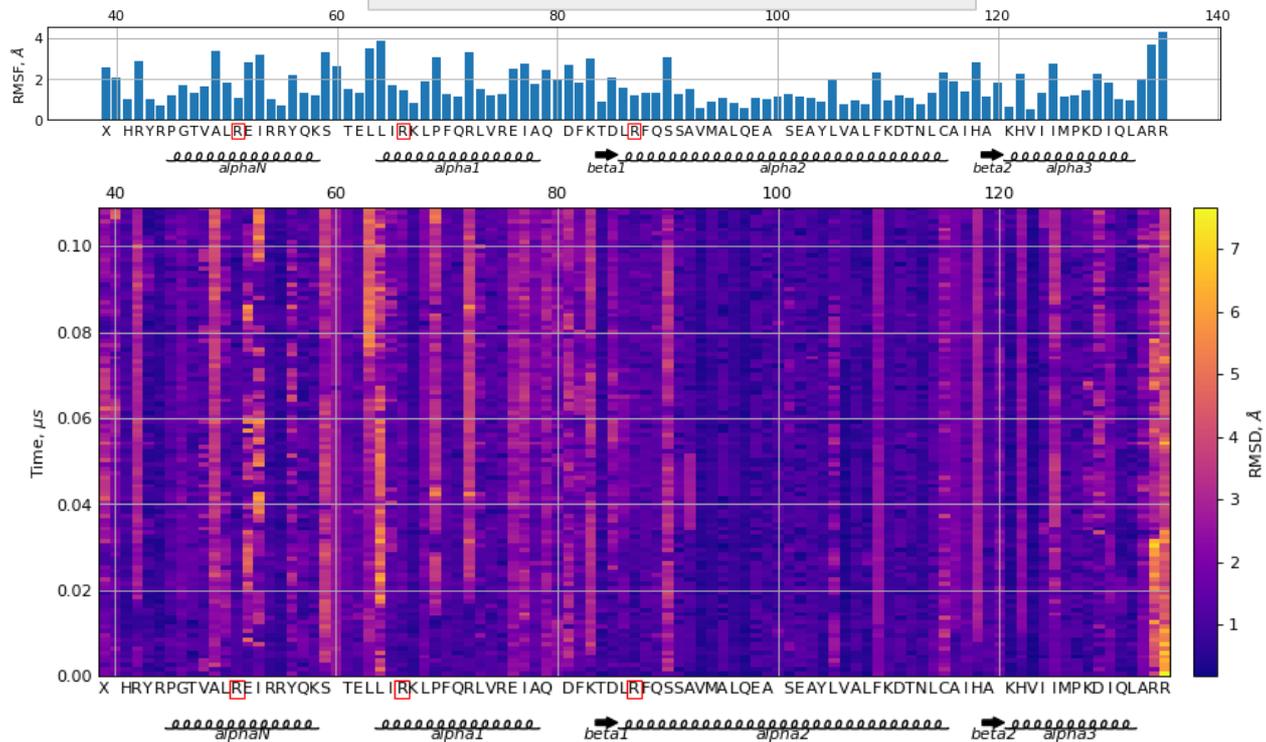
1KX5 SIN-mutated Chain A



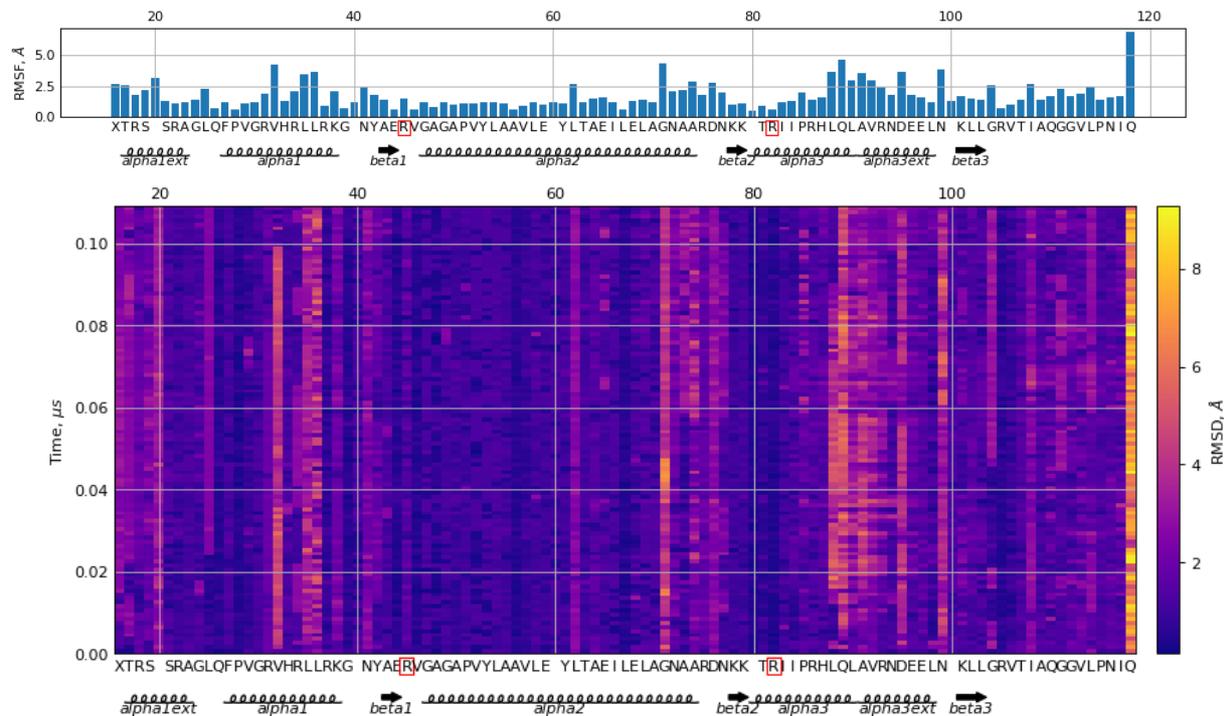
1KX5 Chain E H3



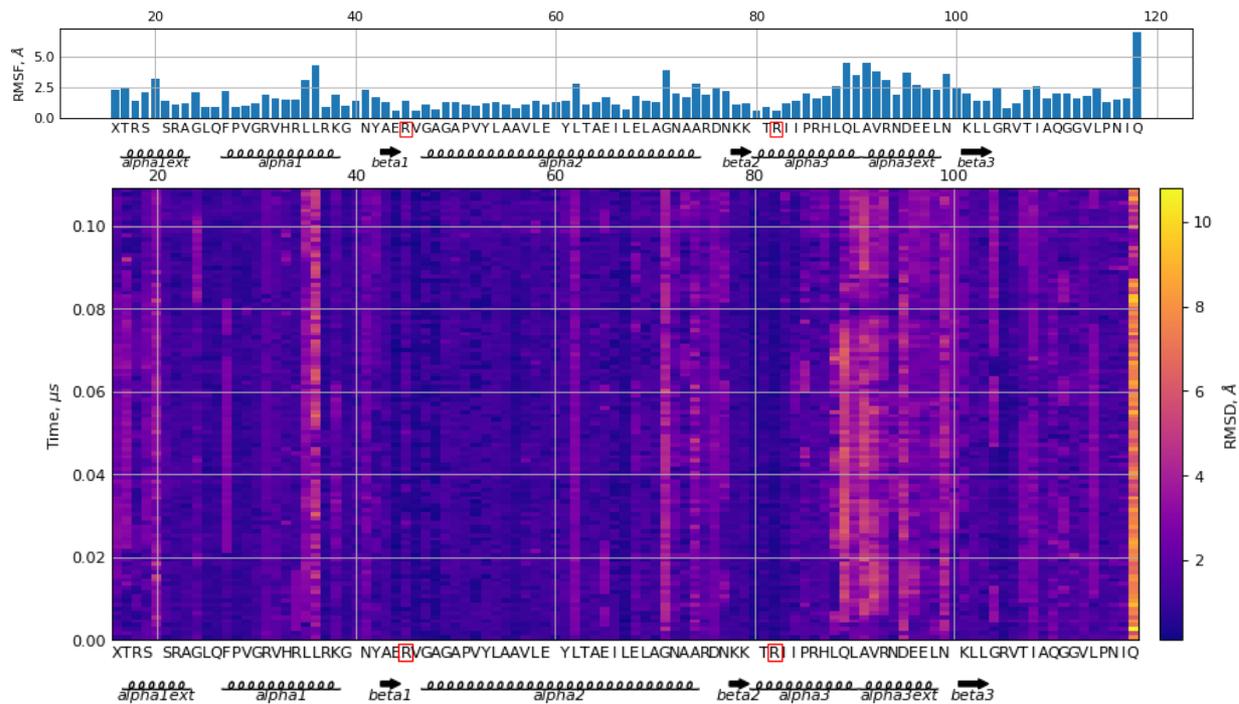
1KX5 SIN-mutated Chain E



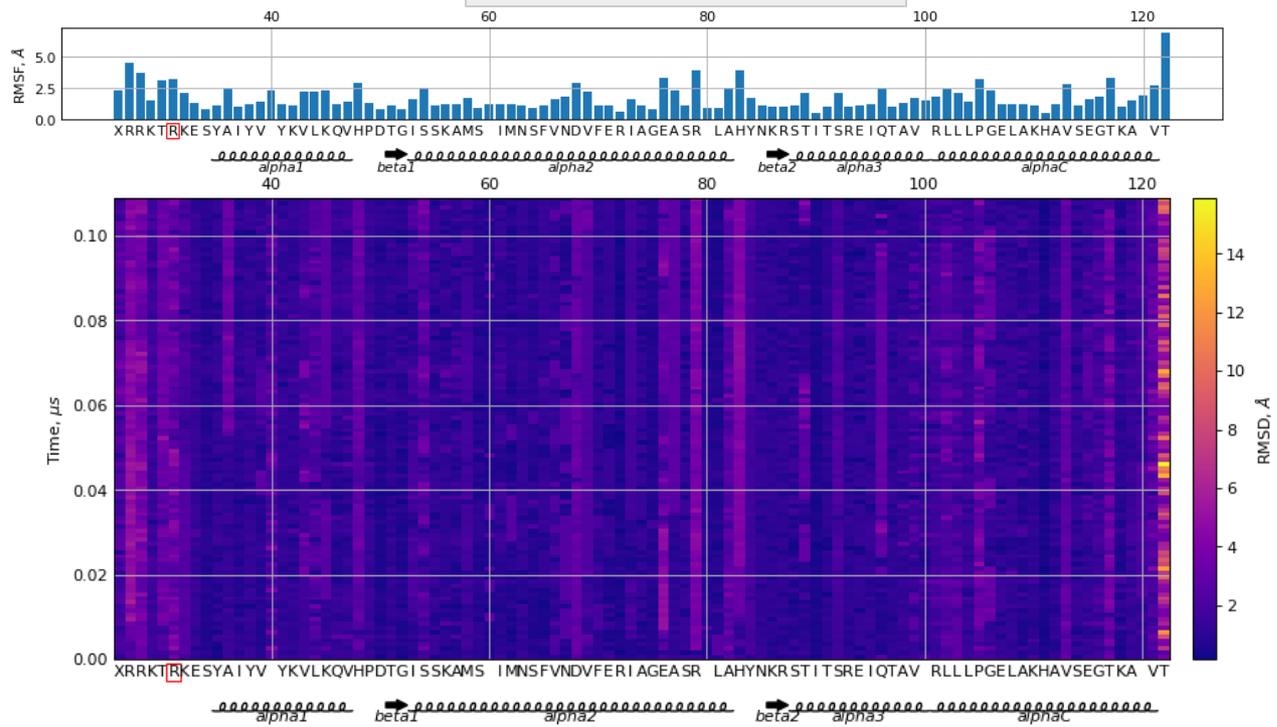
1KX5 Chain C H2A



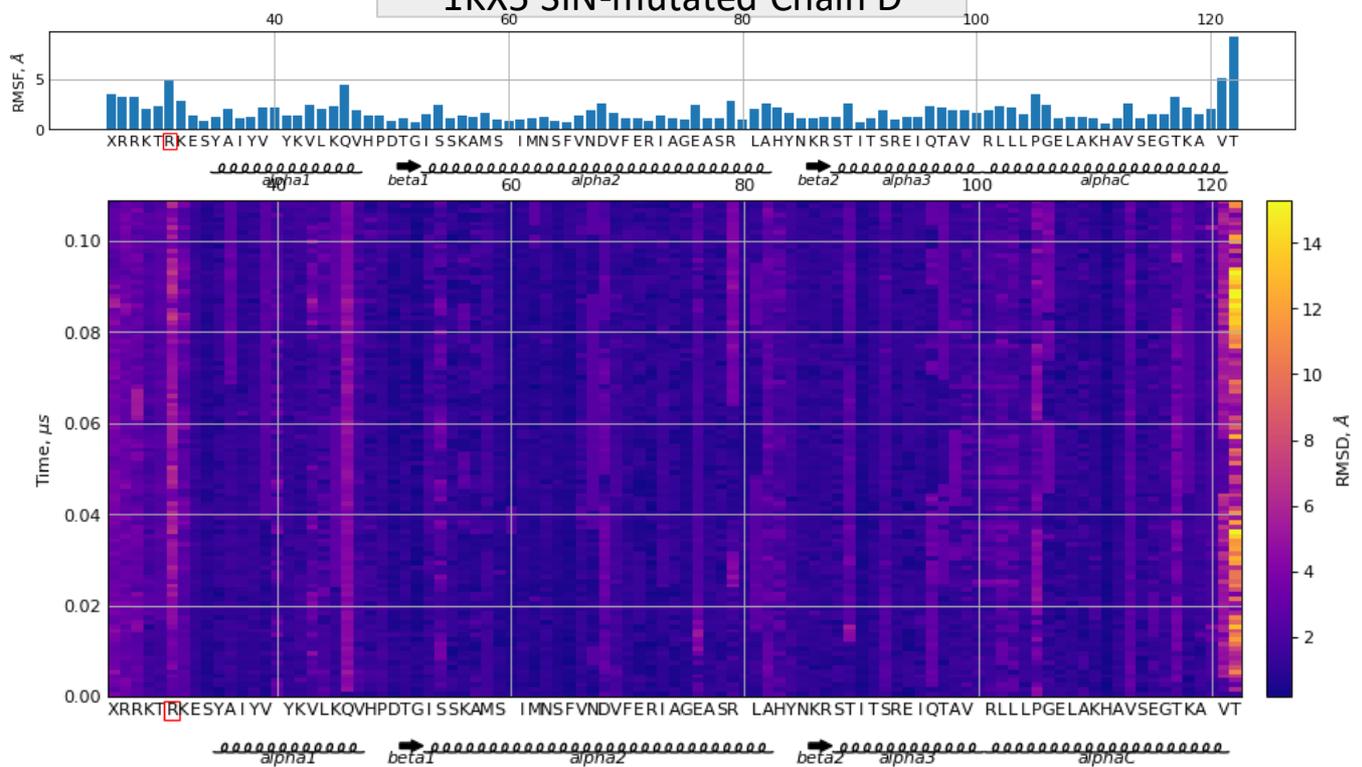
1KX5 SIN-mutated Chain C



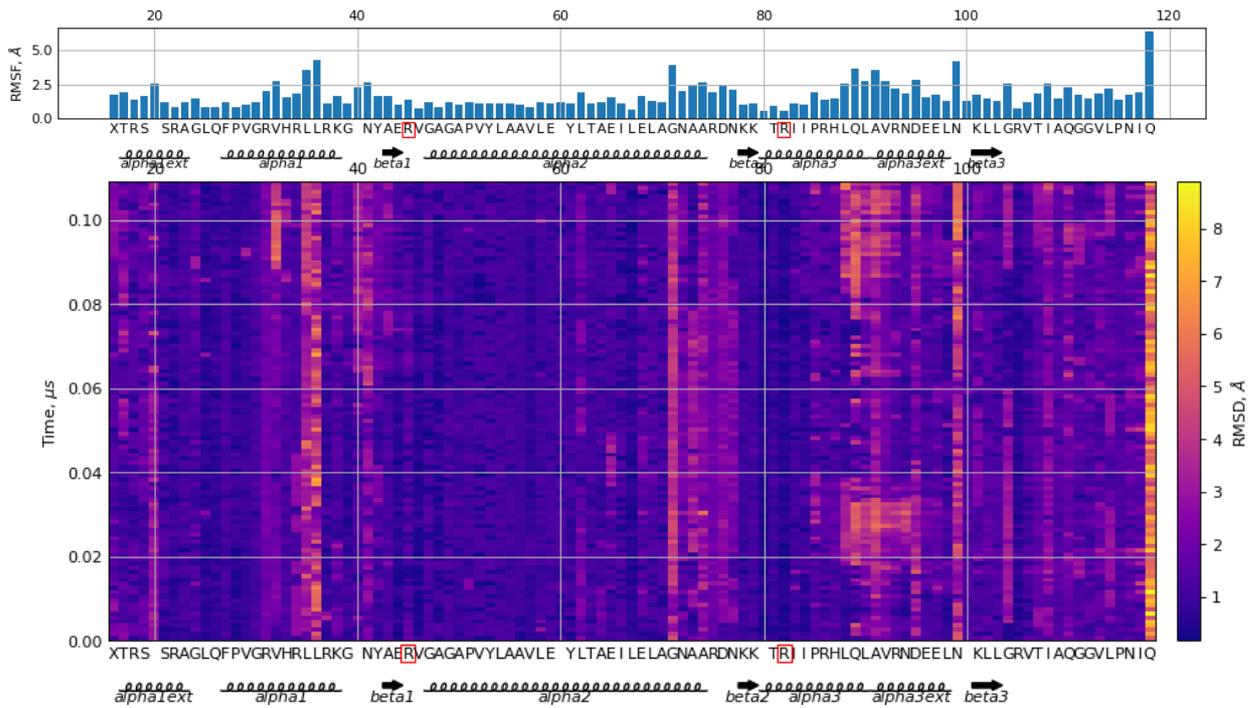
1KX5 Chain D H2B



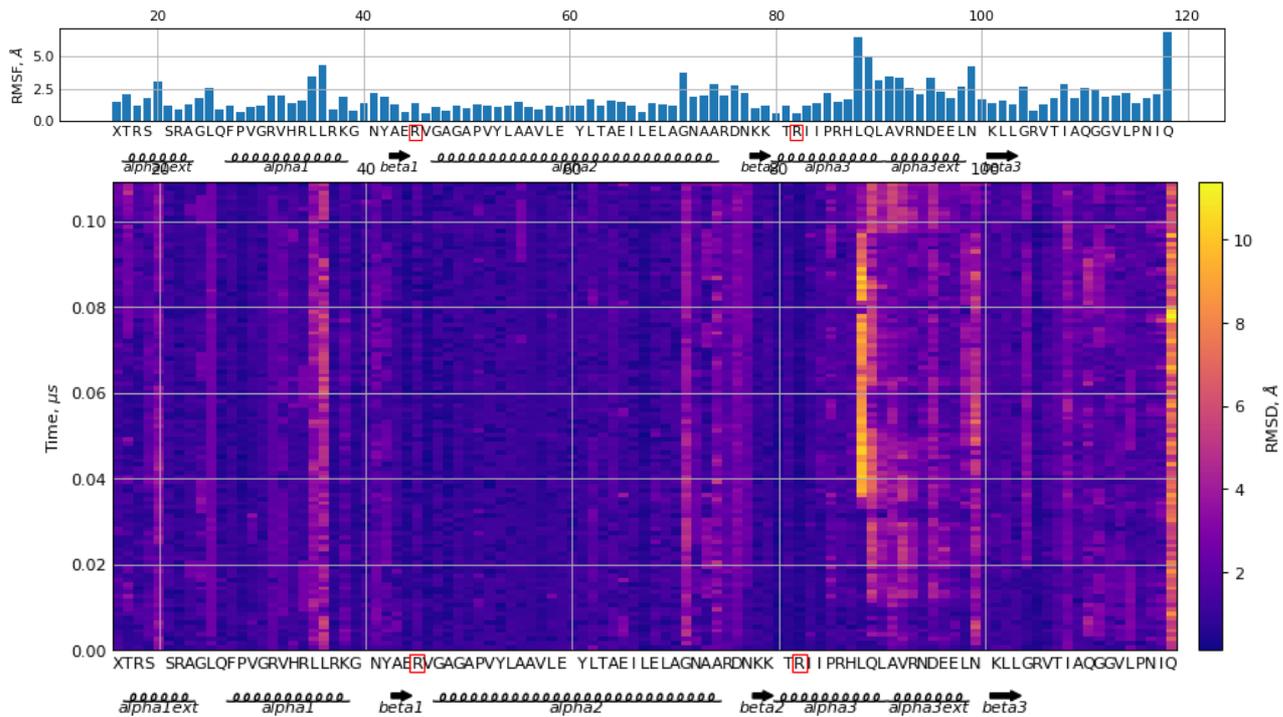
1KX5 SIN-mutated Chain D



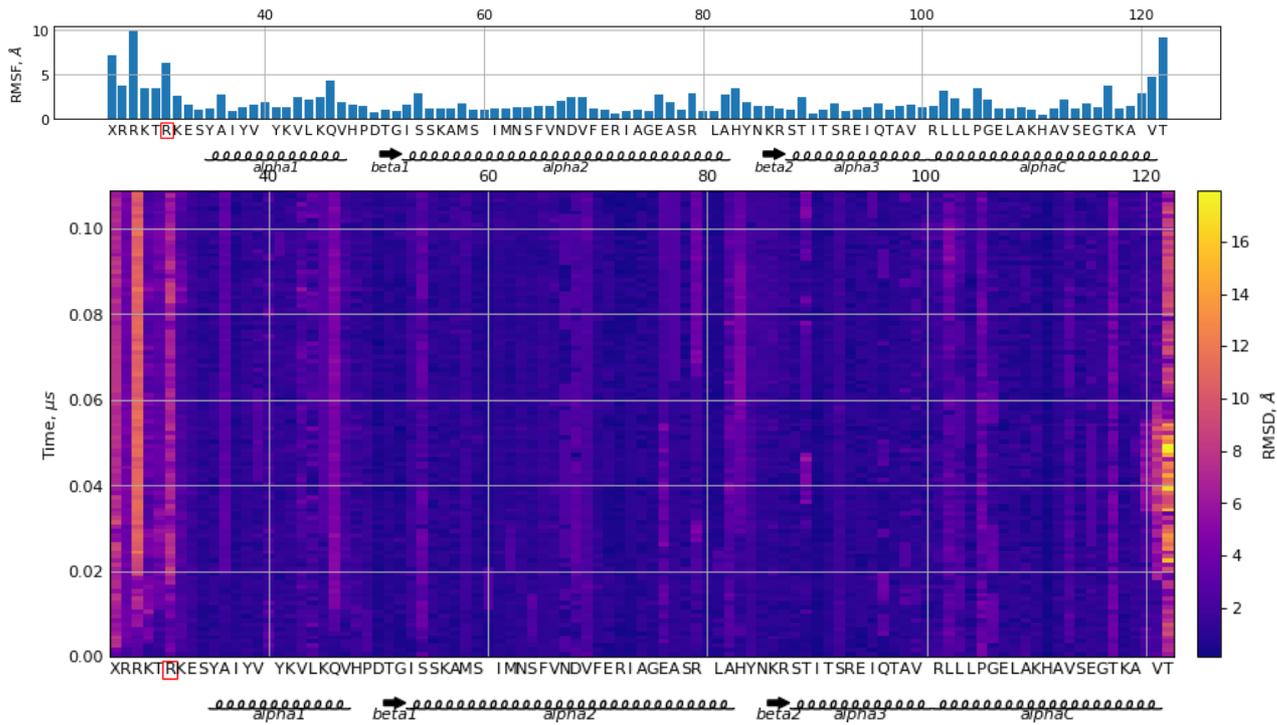
1KX5 Chain G H2A



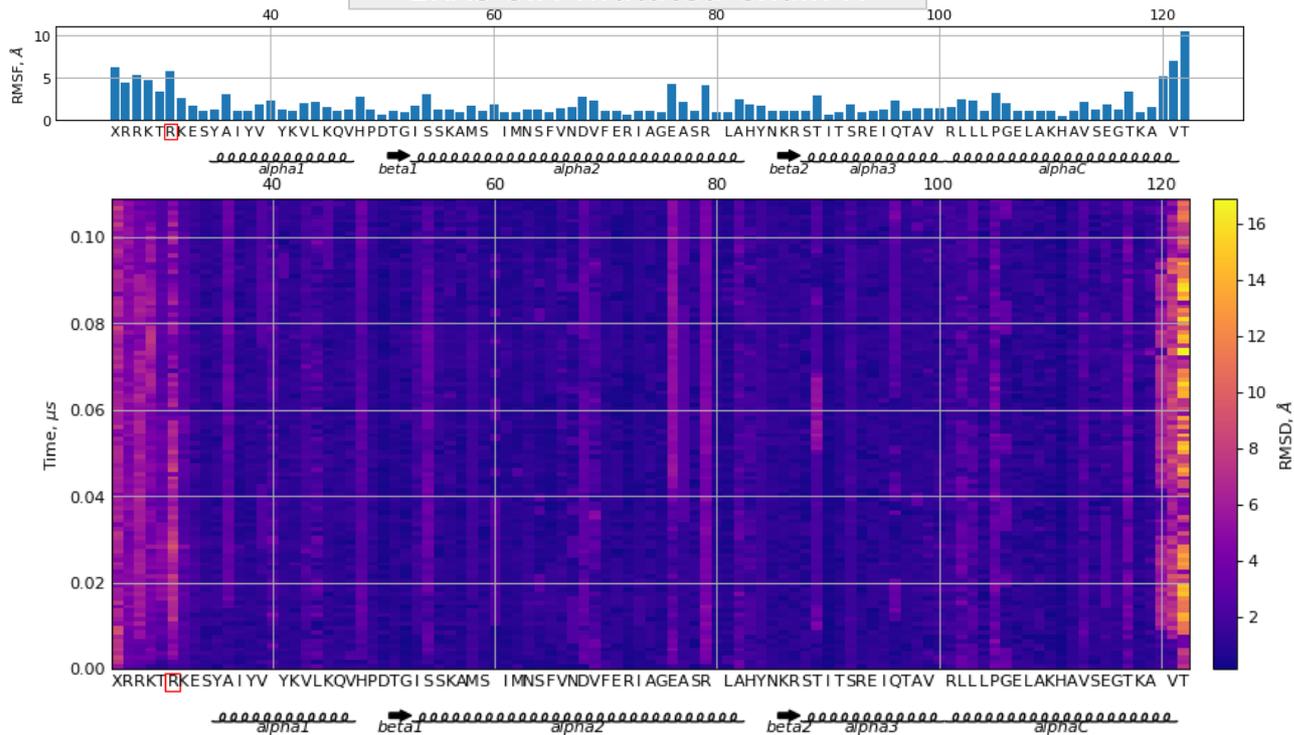
1KX5 SIN-mutated Chain G



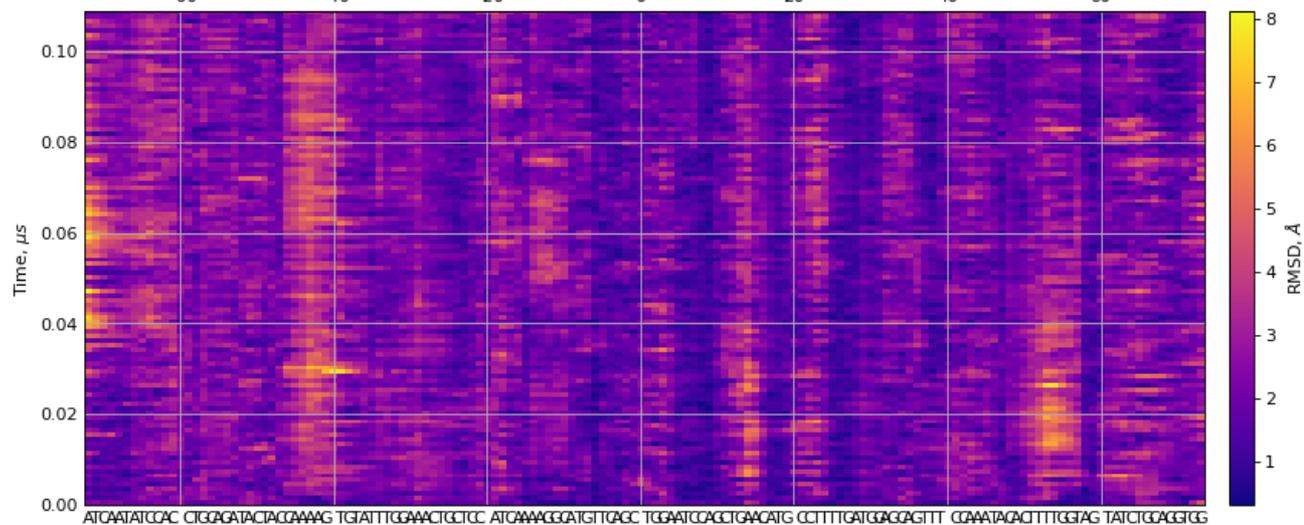
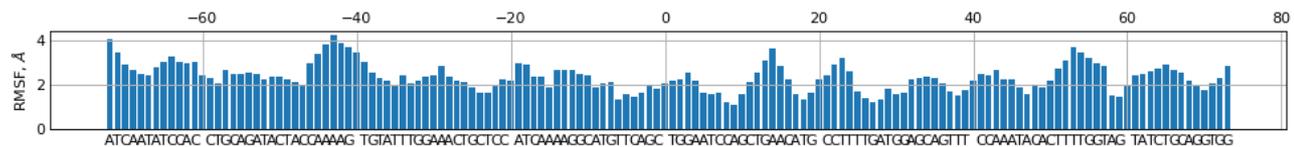
1KX5 Chain H H2B



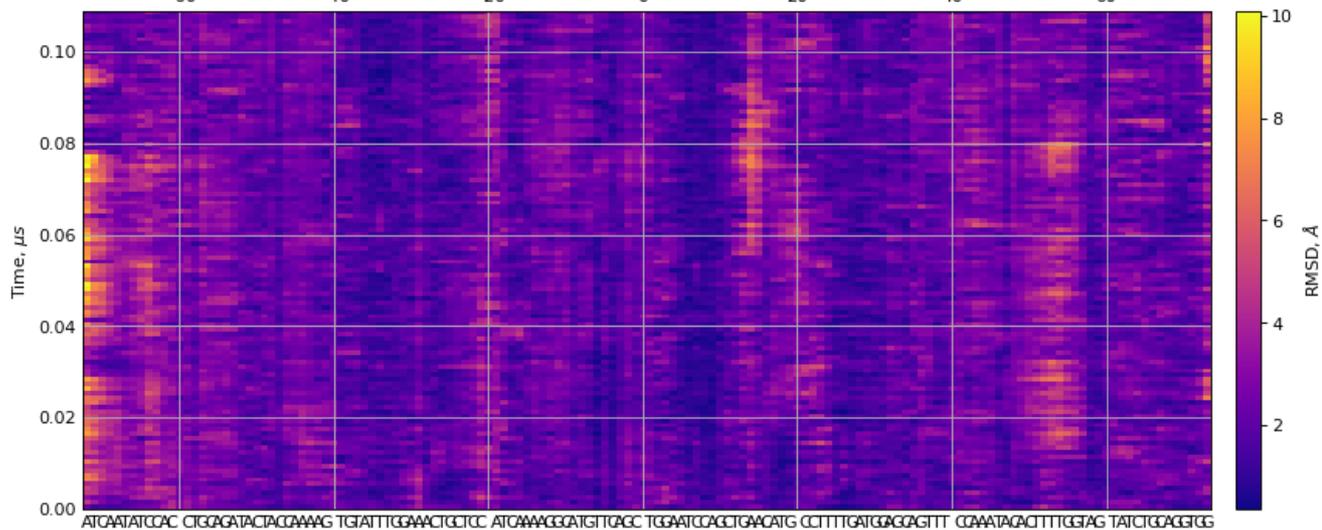
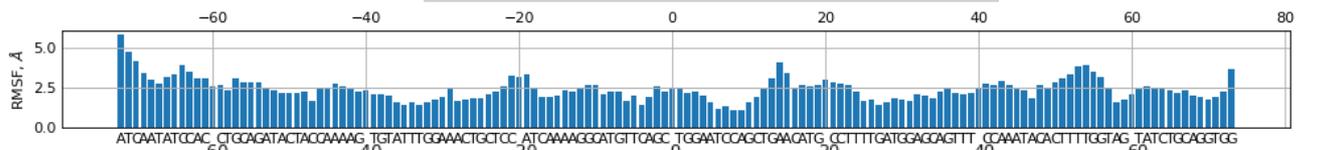
1KX5 SIN-mutated Chain H



1KX5 Chain I



1KX5 SIN-mutated Chain I

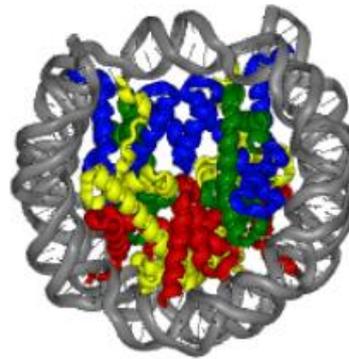


Выводы

1) Введение мутаций коровых гистонов изменяет динамику ДНК нуклеосомы, особенно цепи I, отмечается тенденция к слабой дестабилизации всей системы

2) Мутации по данным позициям нарушают контакты ДНК с гистонами, в том числе повышается подвижность одного из 14 якорных аргининов, находящегося в H2A

3) Т.к. нарушаются контакты с ДНК, система становится более подвижной, что может служить причиной проявления слабого SIN-фенотипа



1KX5 wild type

1KX5 SIN-mutated

Моделирование нуклеосомы в хлориде калия

Radial Distribution Function (RDF)

1) RDF - это инструмент для вычисления средних функций радиального распределения между двумя группами атомов.

2) RDF $g_{ab}(r)$ между частицами типа a и b

$$g_{ab}(r) = (N_a N_b)^{-1} \sum_{i=1}^{N_a} \sum_{j=1}^{N_b} \langle \delta(|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| - r) \rangle$$

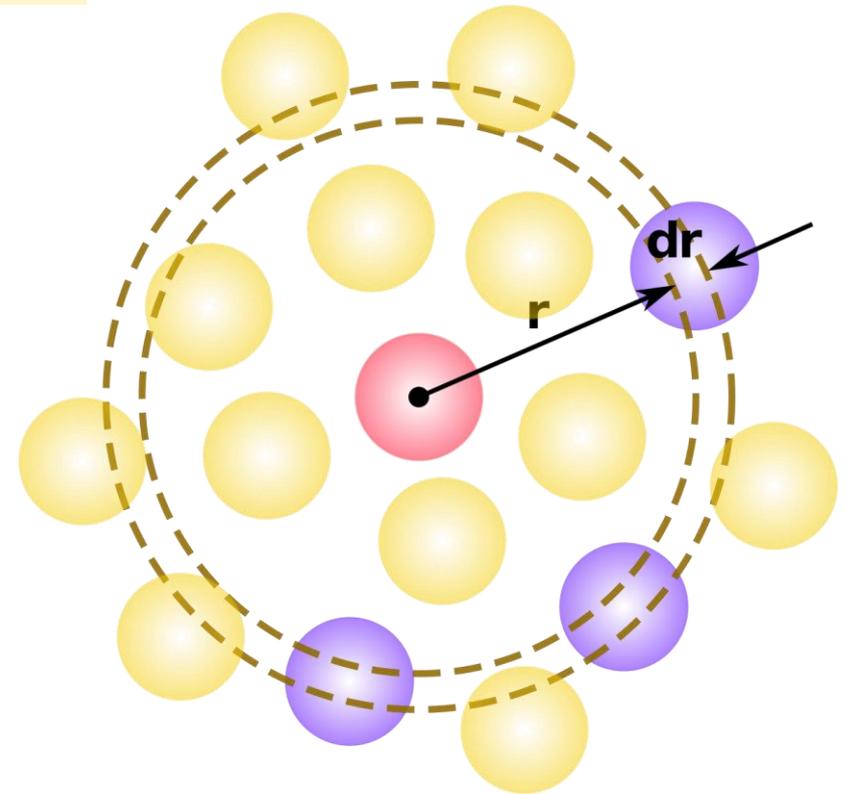
3) RDF подсчитывает среднее число b соседей в оболочке на расстоянии r вокруг частицы a и представляет его как плотность.

The radial cumulative distribution function is

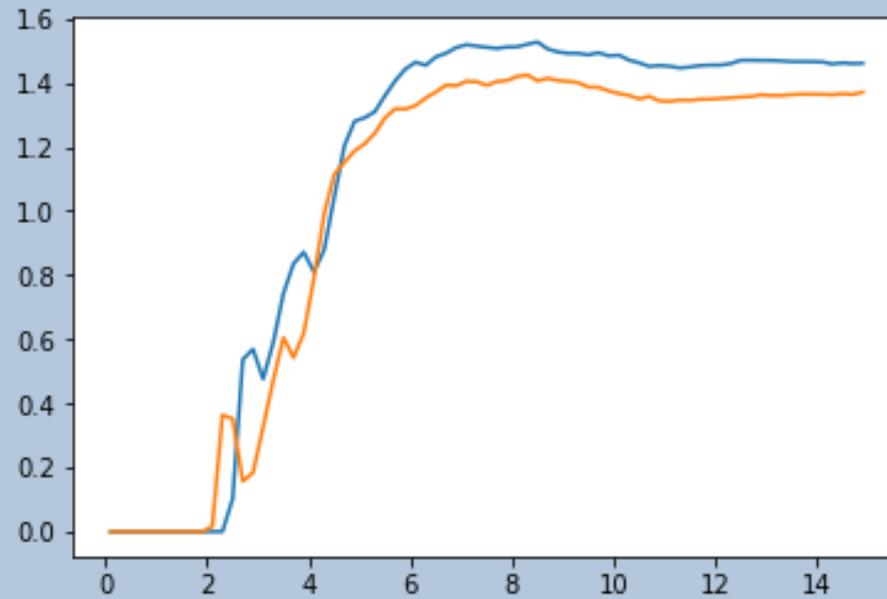
$$G_{ab}(r) = \int_0^r dr' 4\pi r'^2 g_{ab}(r')$$

and the average number of b particles within radius r

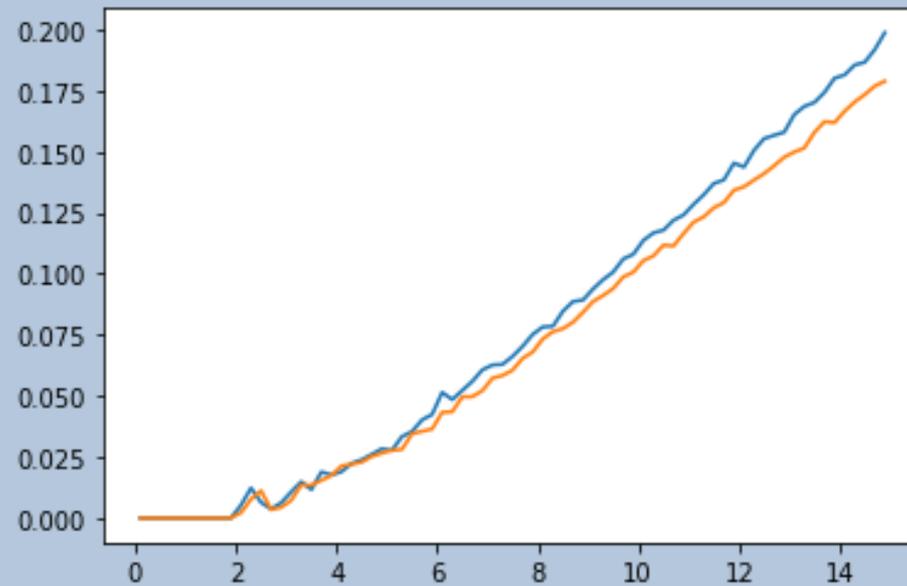
$$N_{ab}(r) = \rho G_{ab}(r)$$



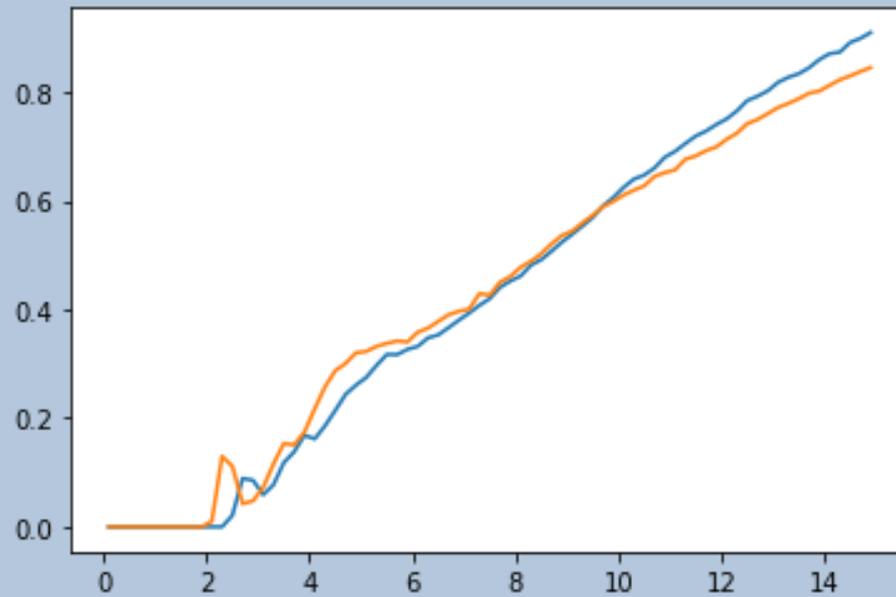
RDF K and Na around nucleosome



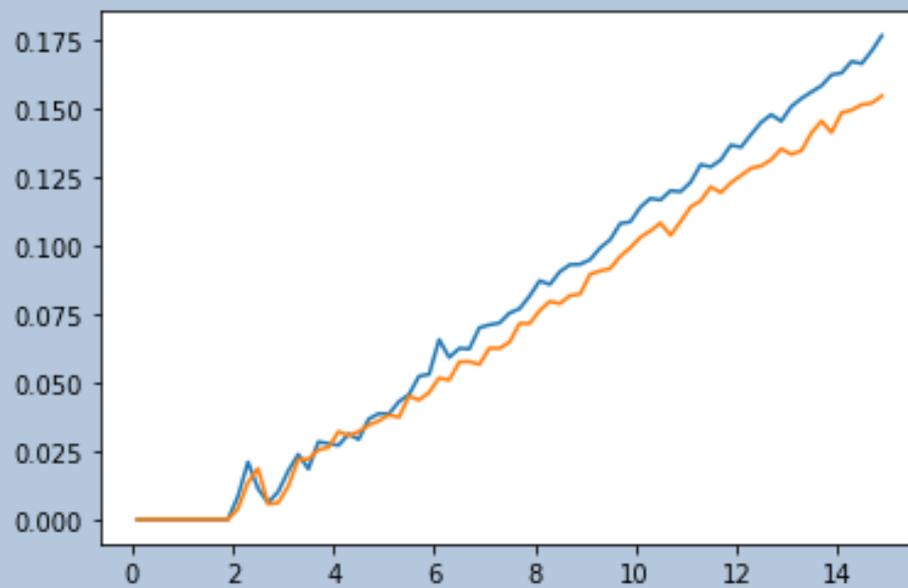
RDF Cl around nucleosome



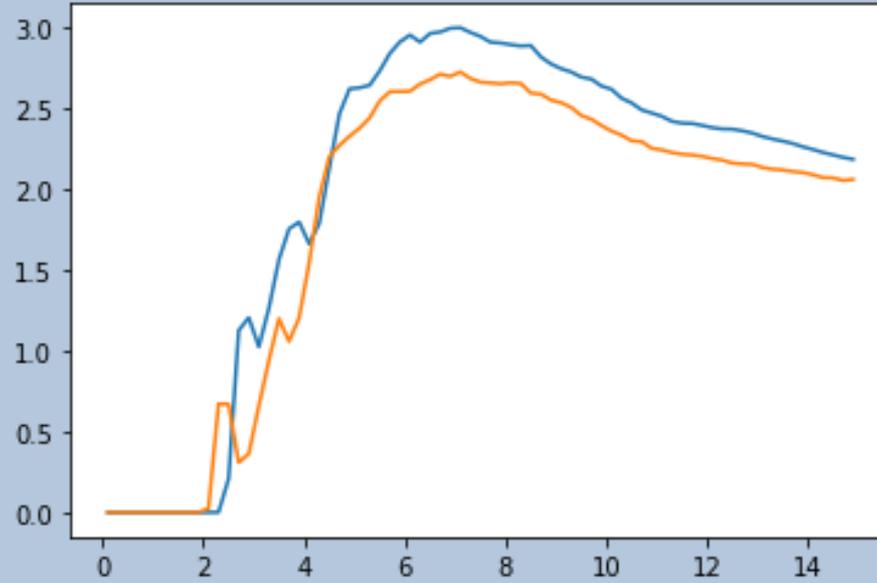
RDF K and Na around protein



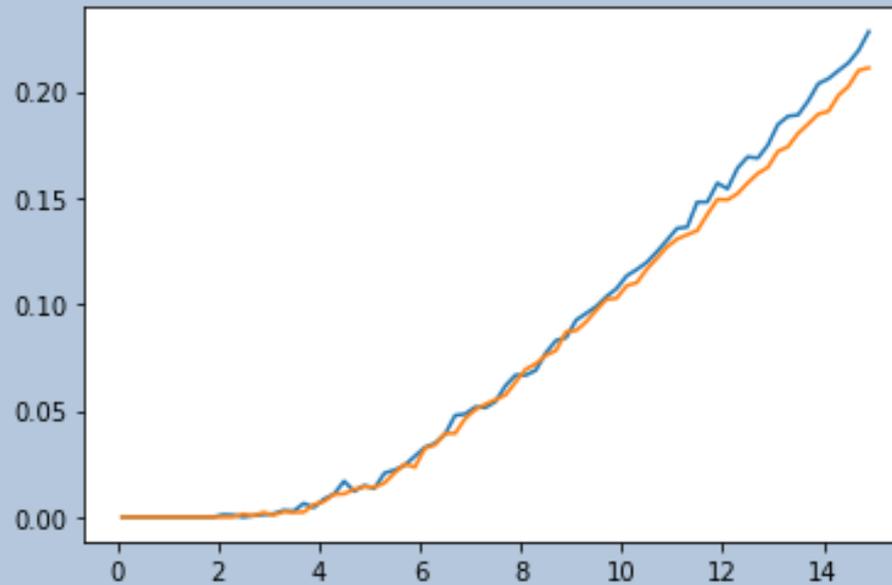
RDF Cl around protein



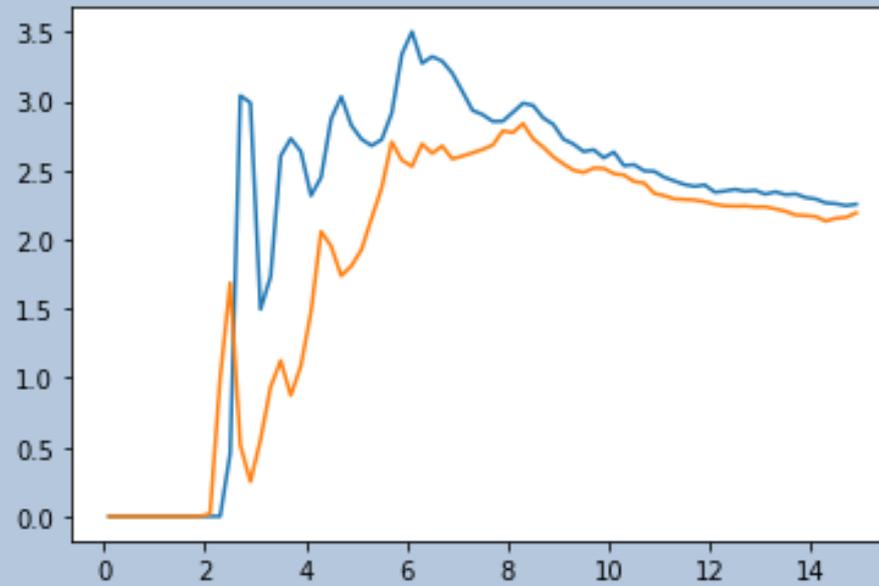
RDF K and Na around nucleic acid



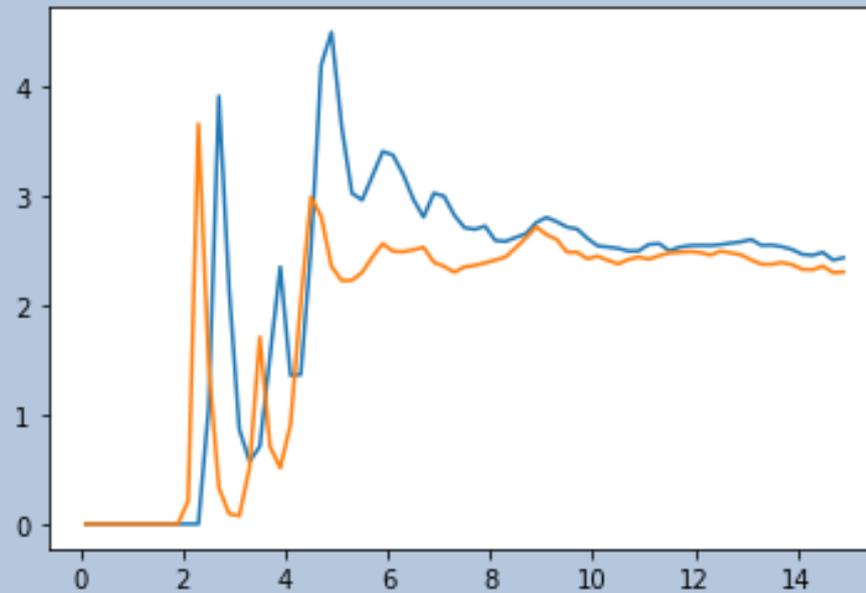
RDF Cl around nucleic acid



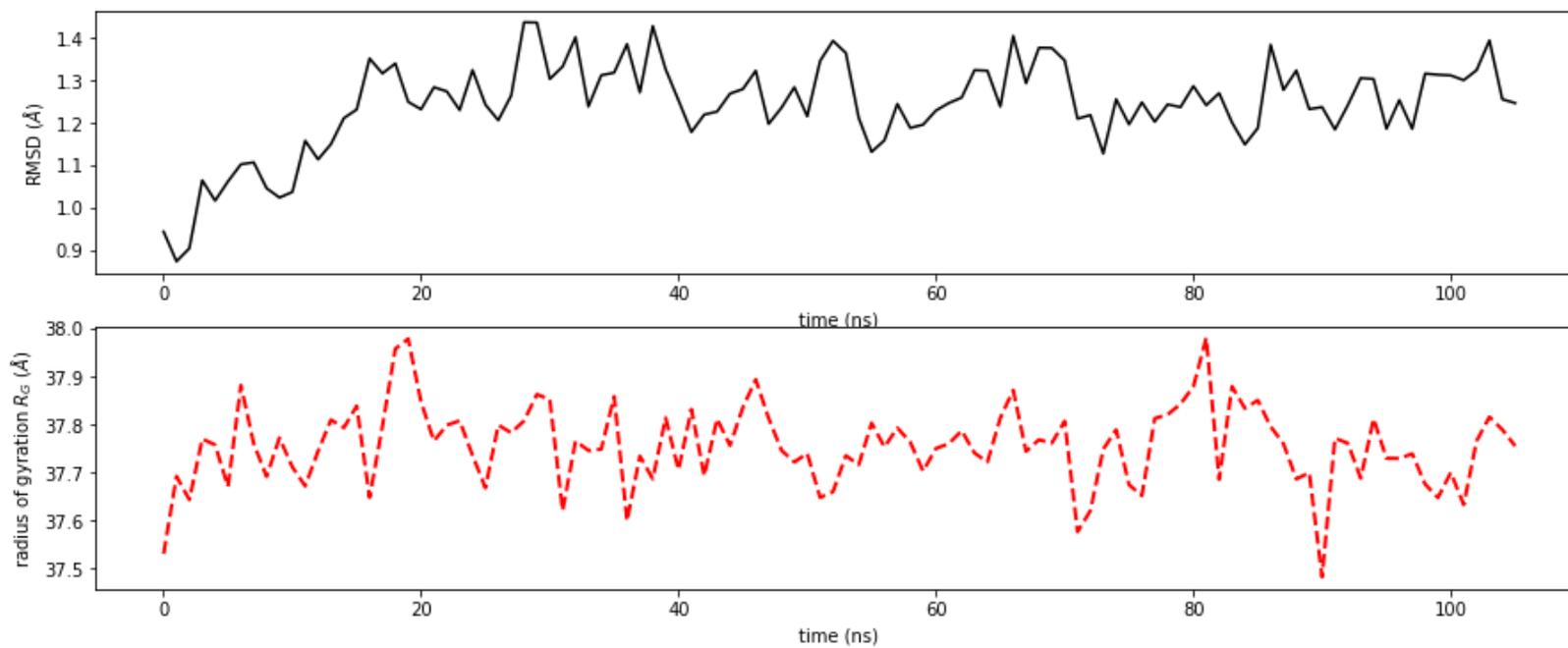
RDF K and Na around major grooves



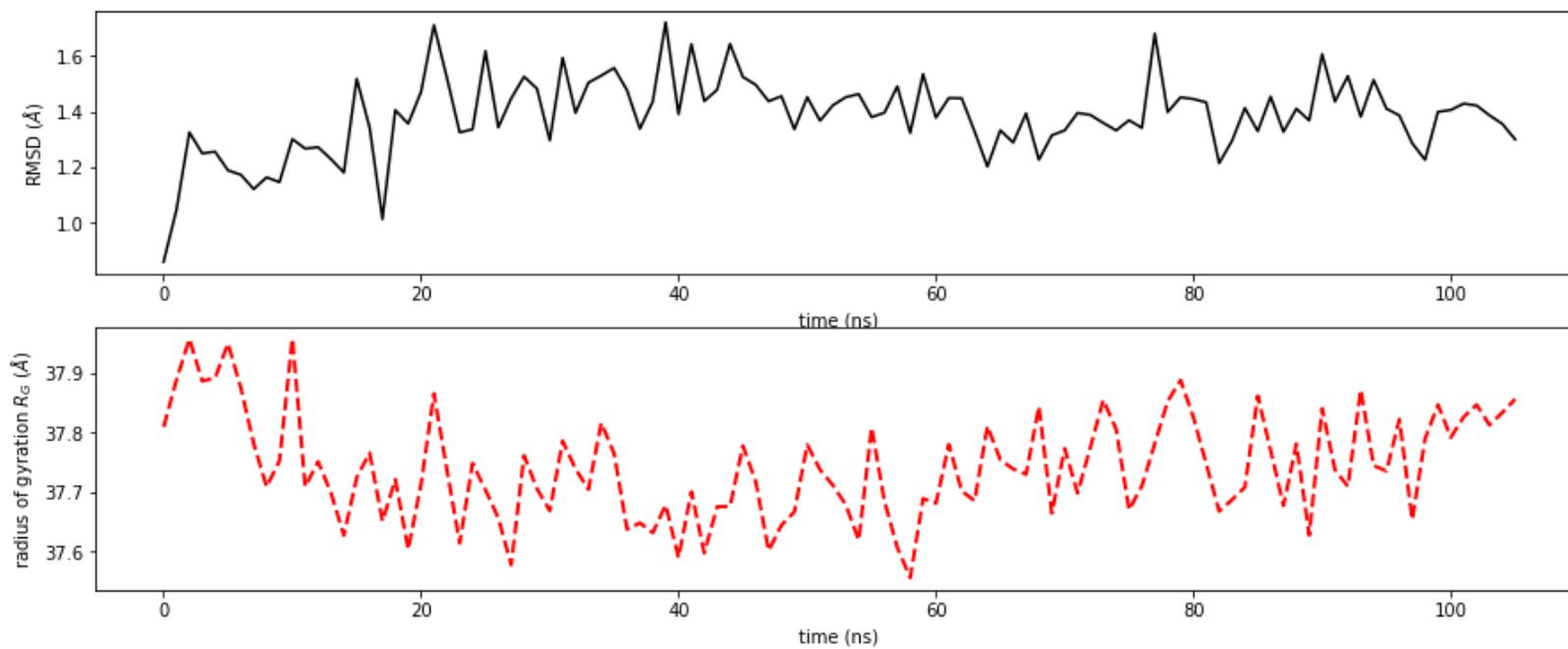
RDF K and Na around minor grooves



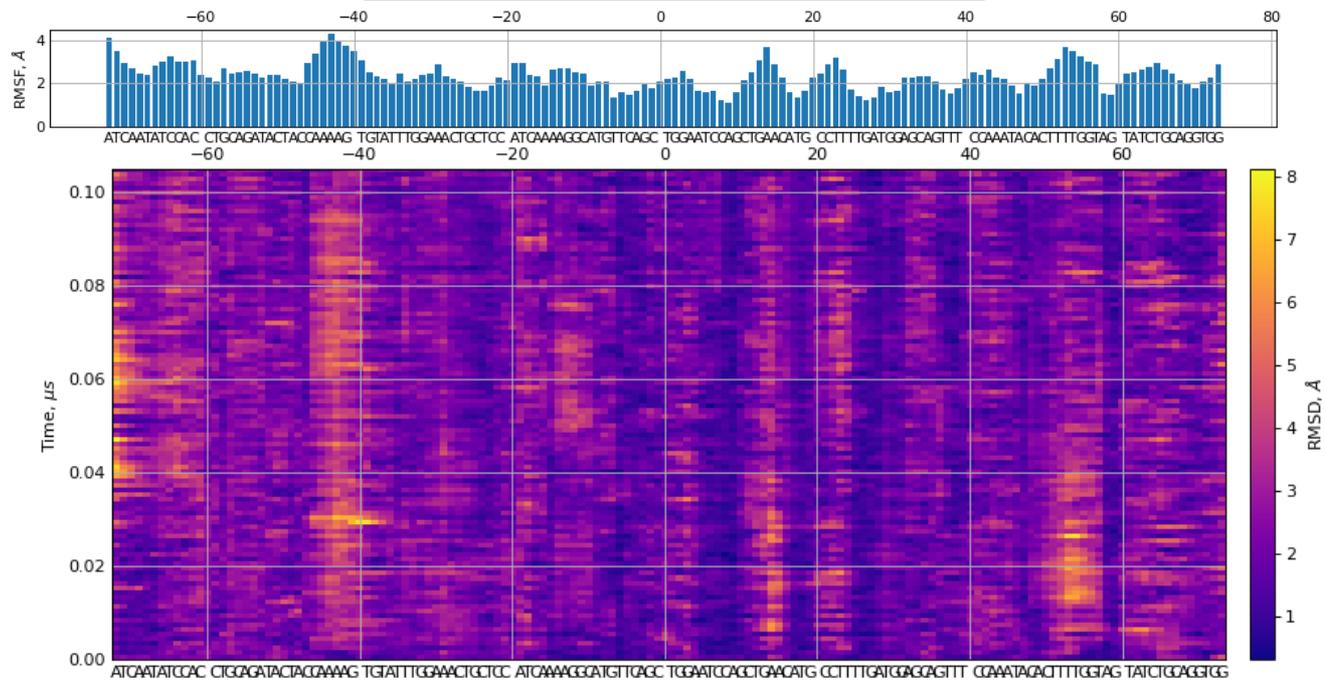
1KX5 NaCl



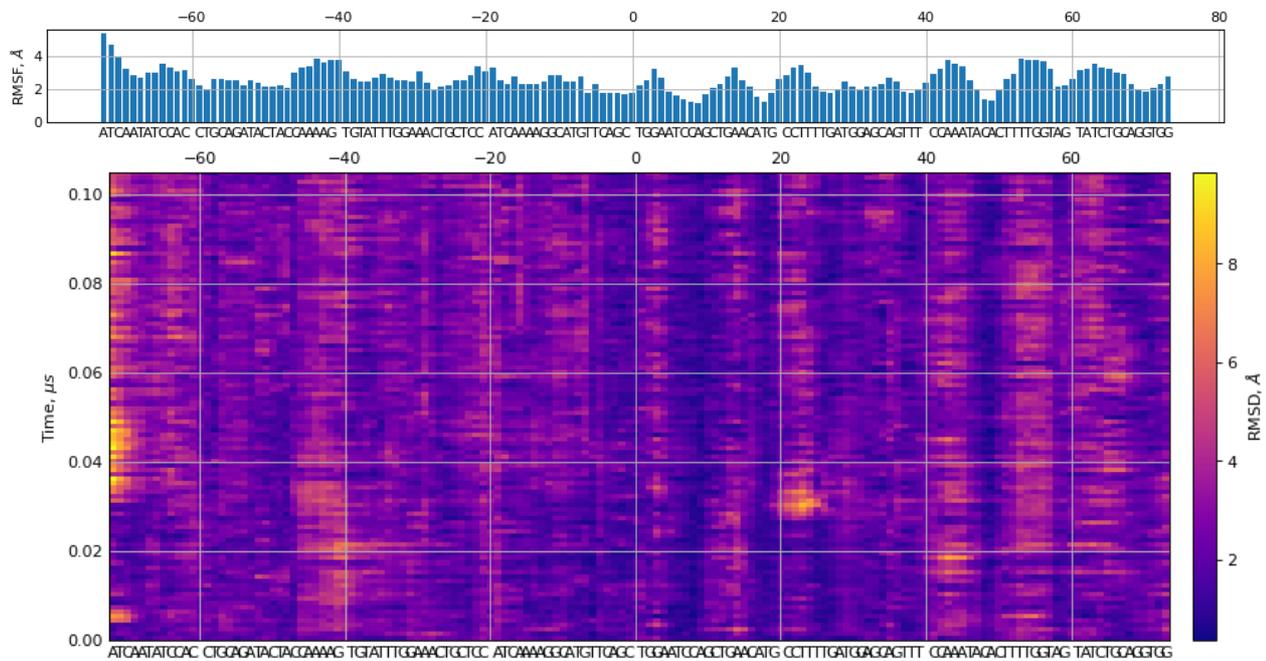
1KX5 KCl



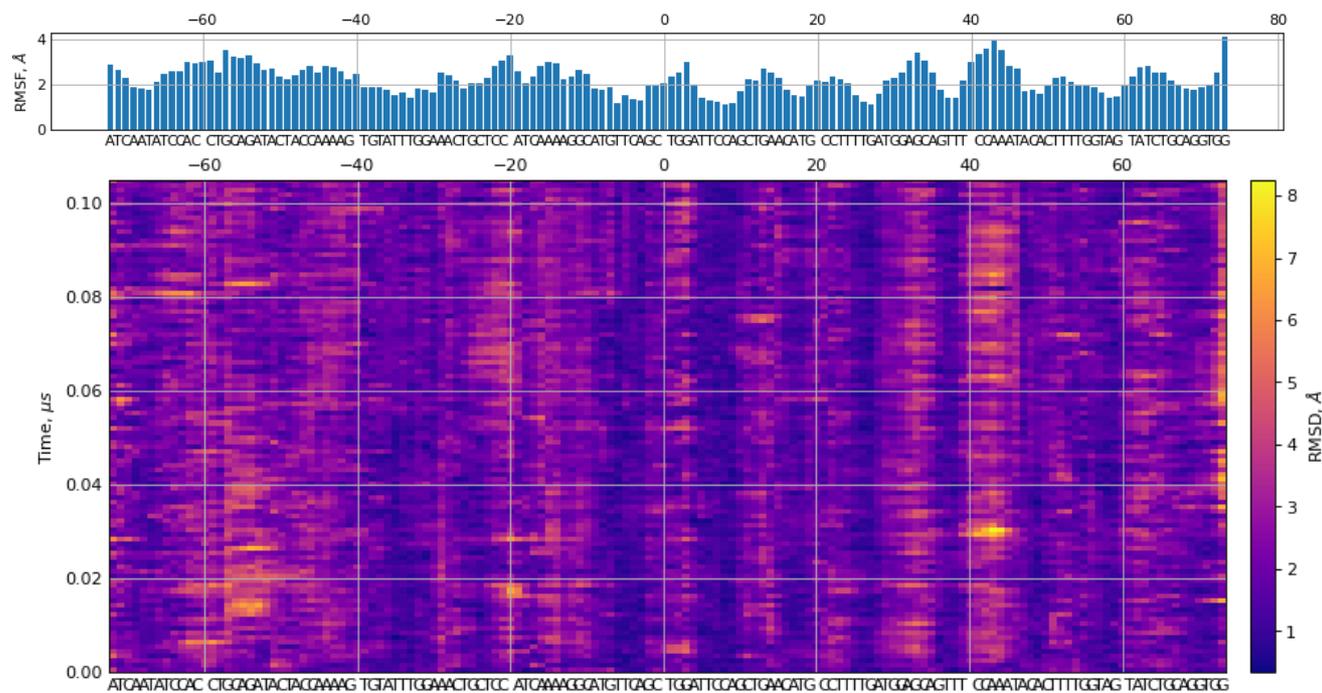
1KX5 NaCl Chain I



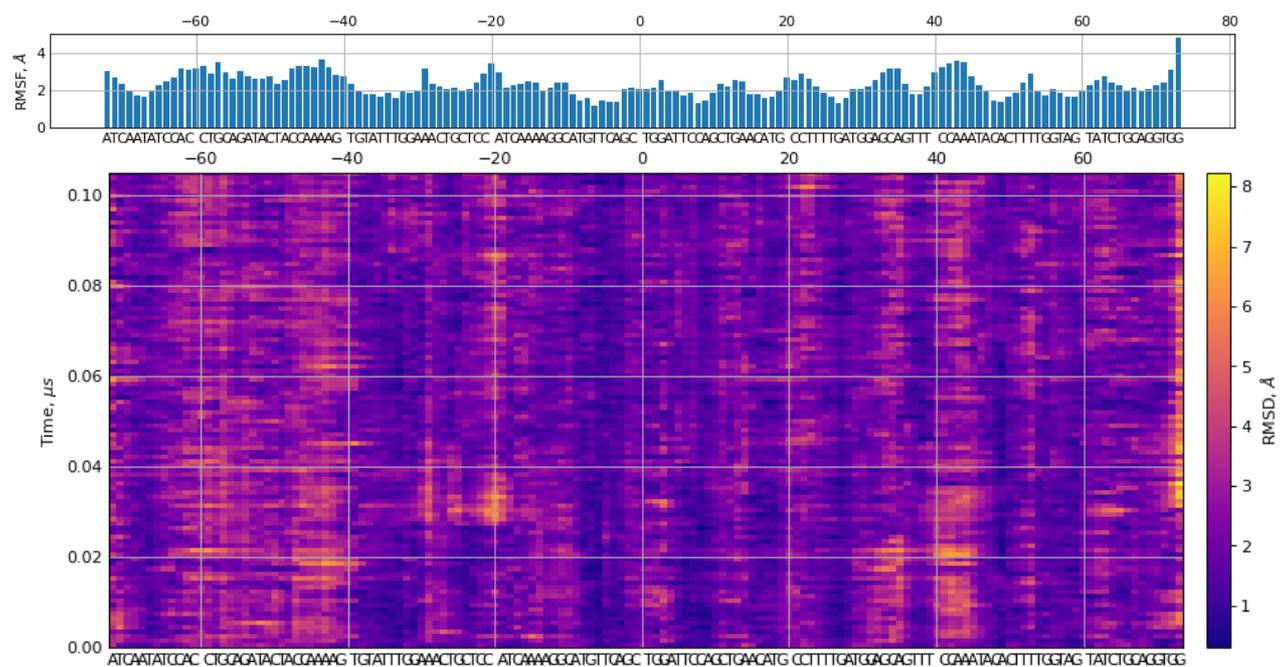
1KX5 KCL Chain I



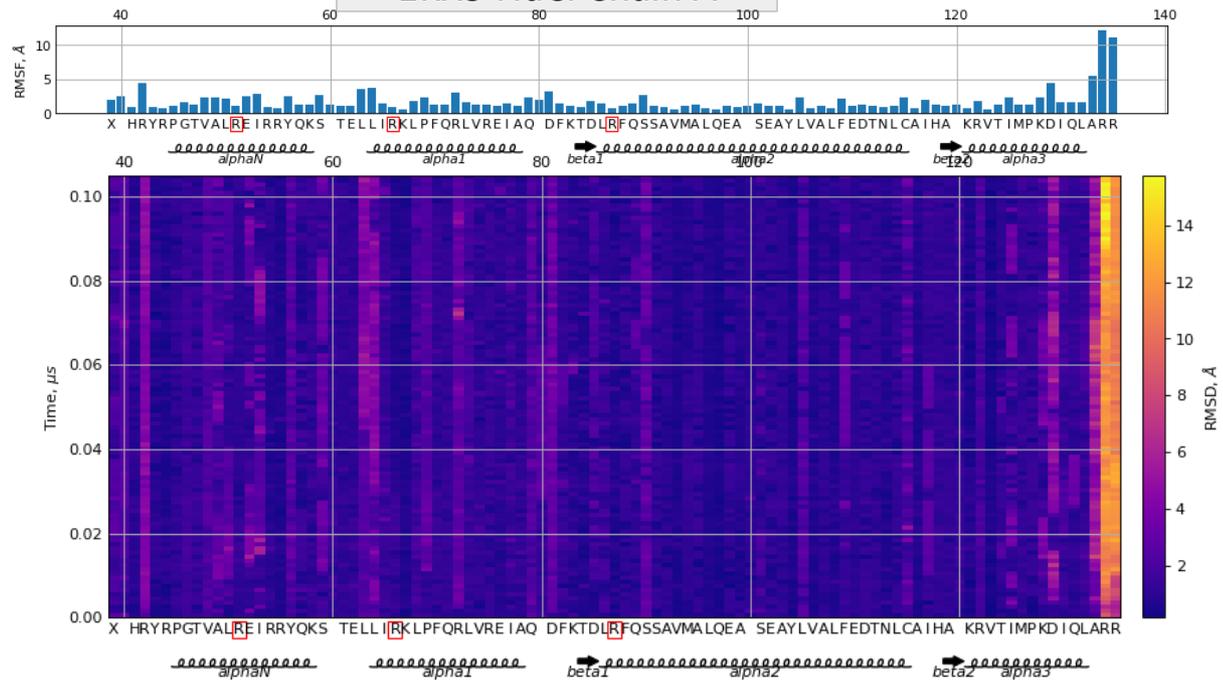
1KX5 NaCl Chain J



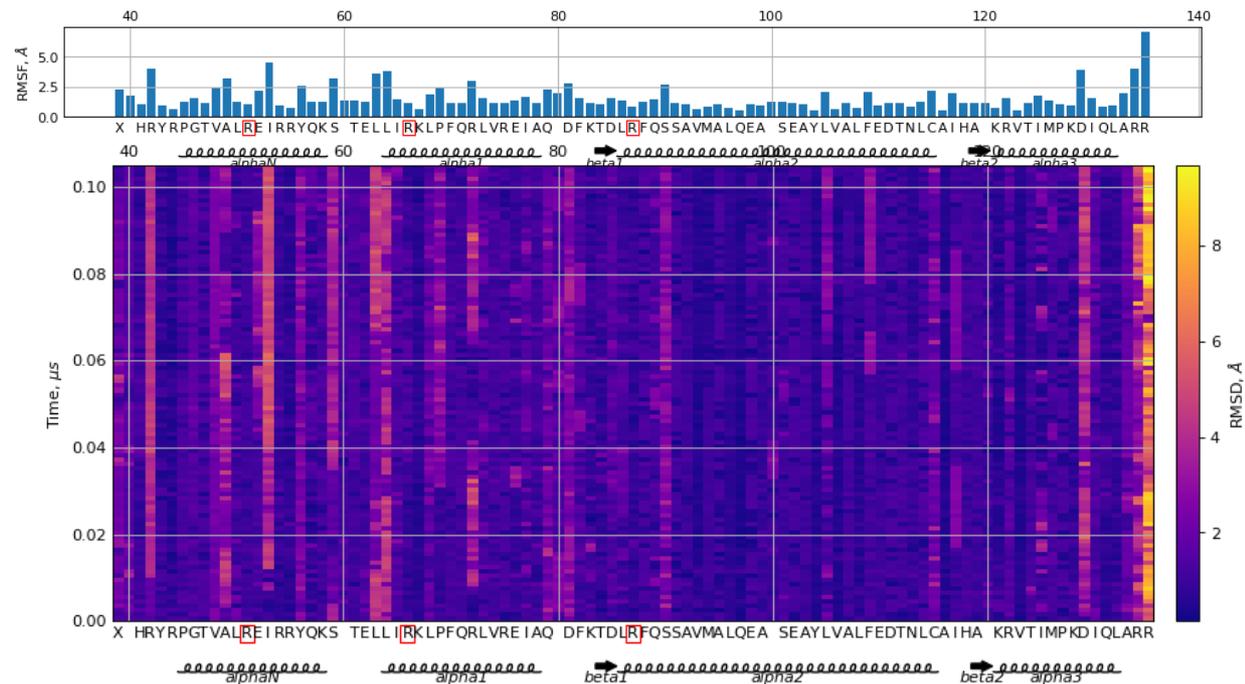
1KX5 KCl Chain J



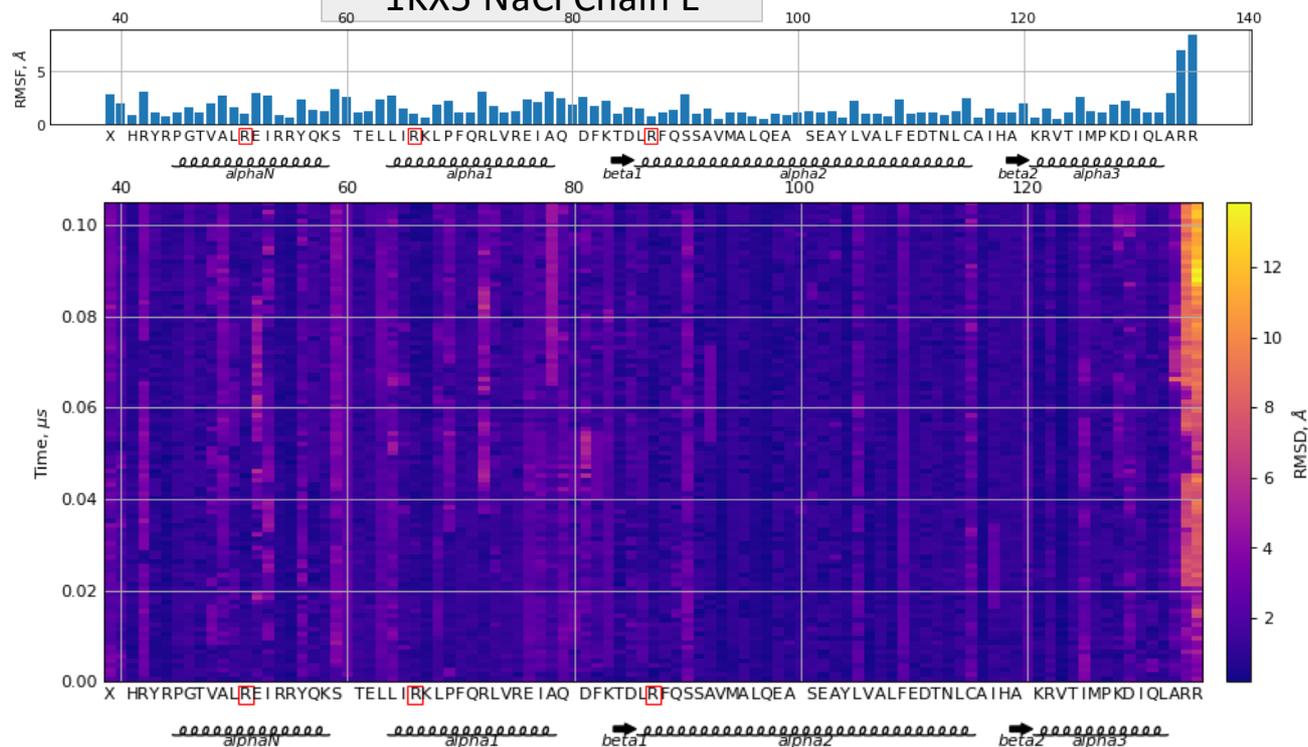
1KX5 NaCl Chain A



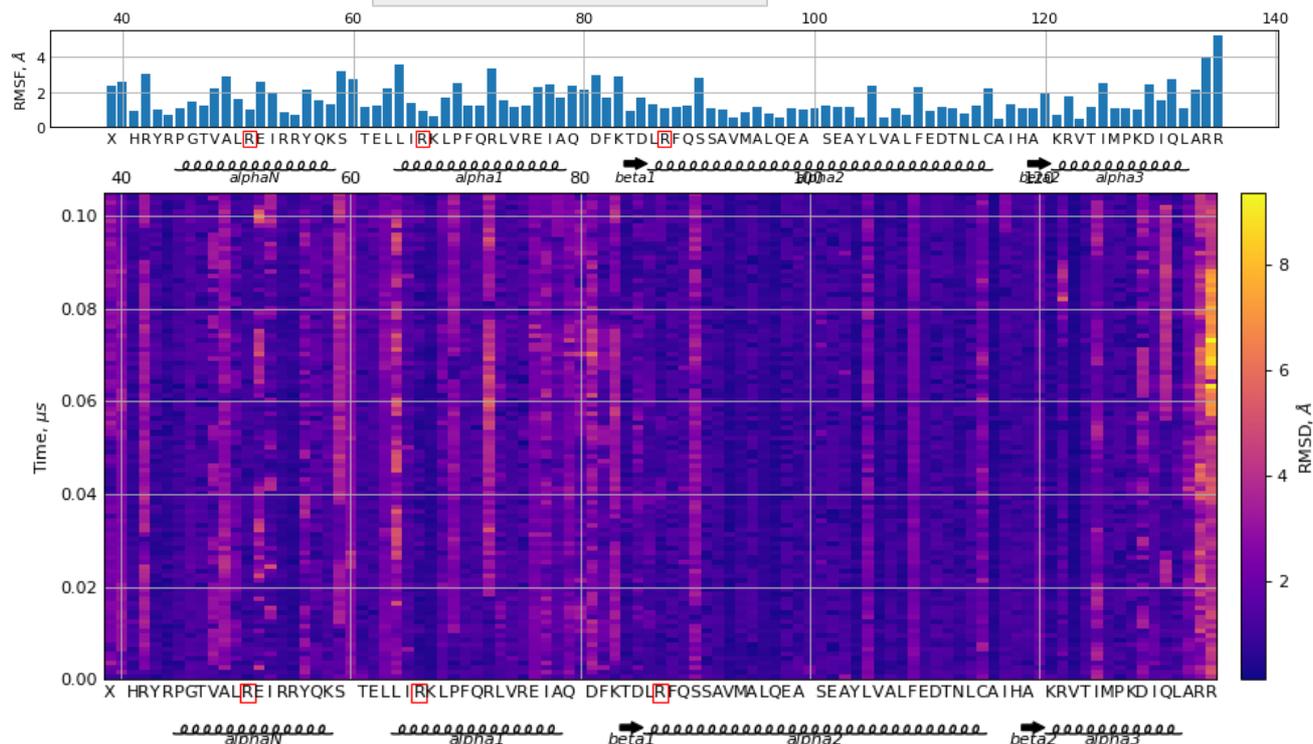
1KX5 KCl Chain A



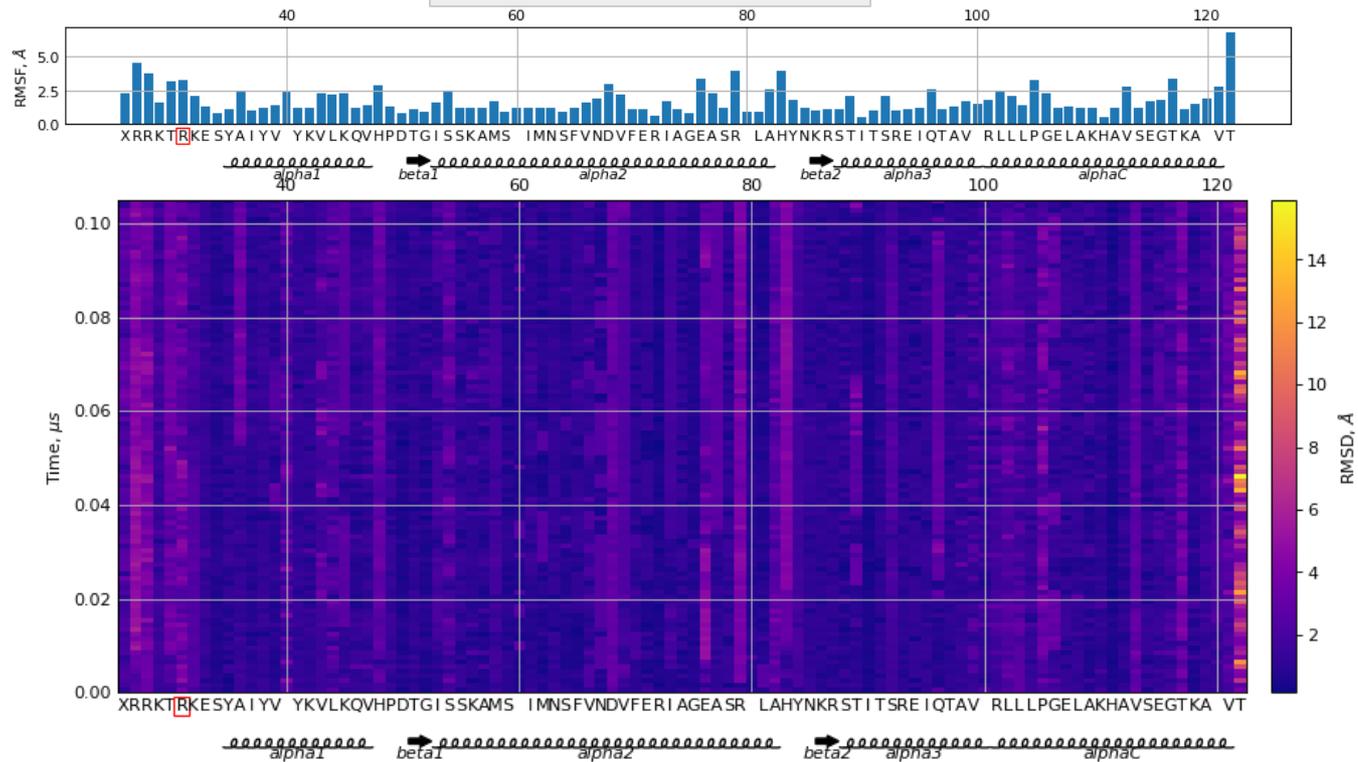
1KX5 NaCl Chain E



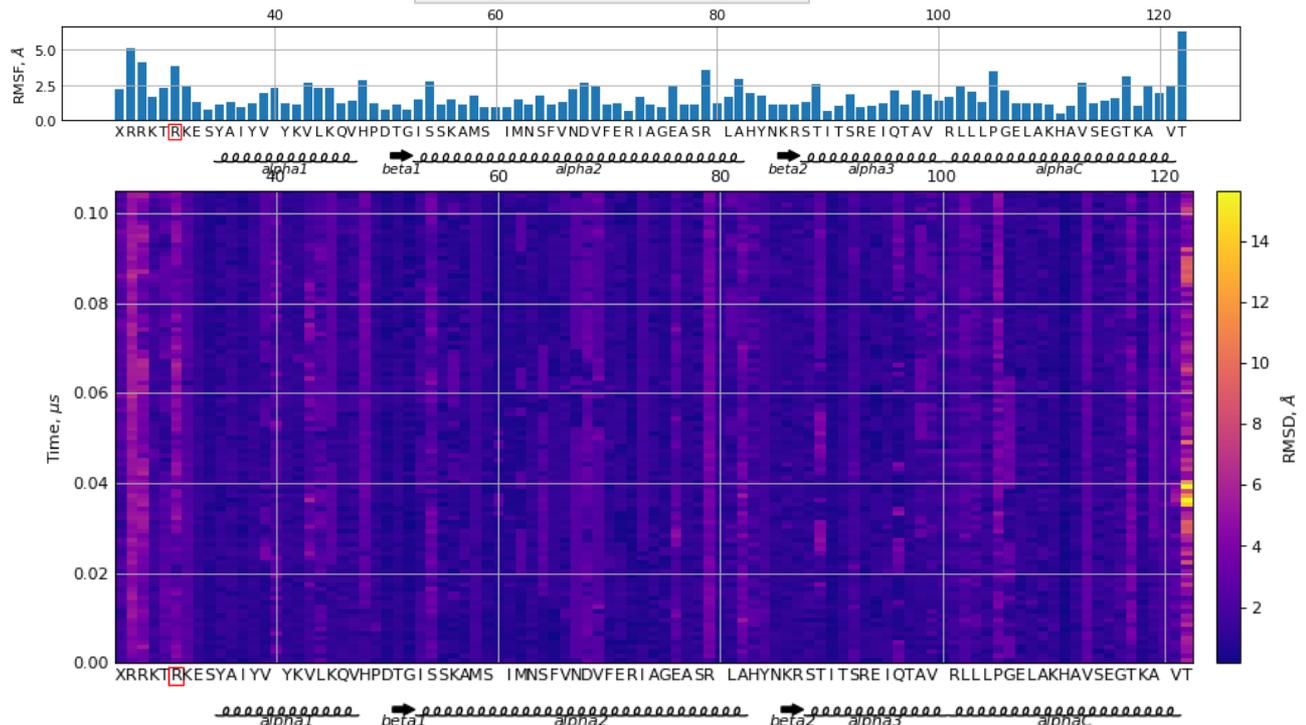
1KX5 KCl Chain E



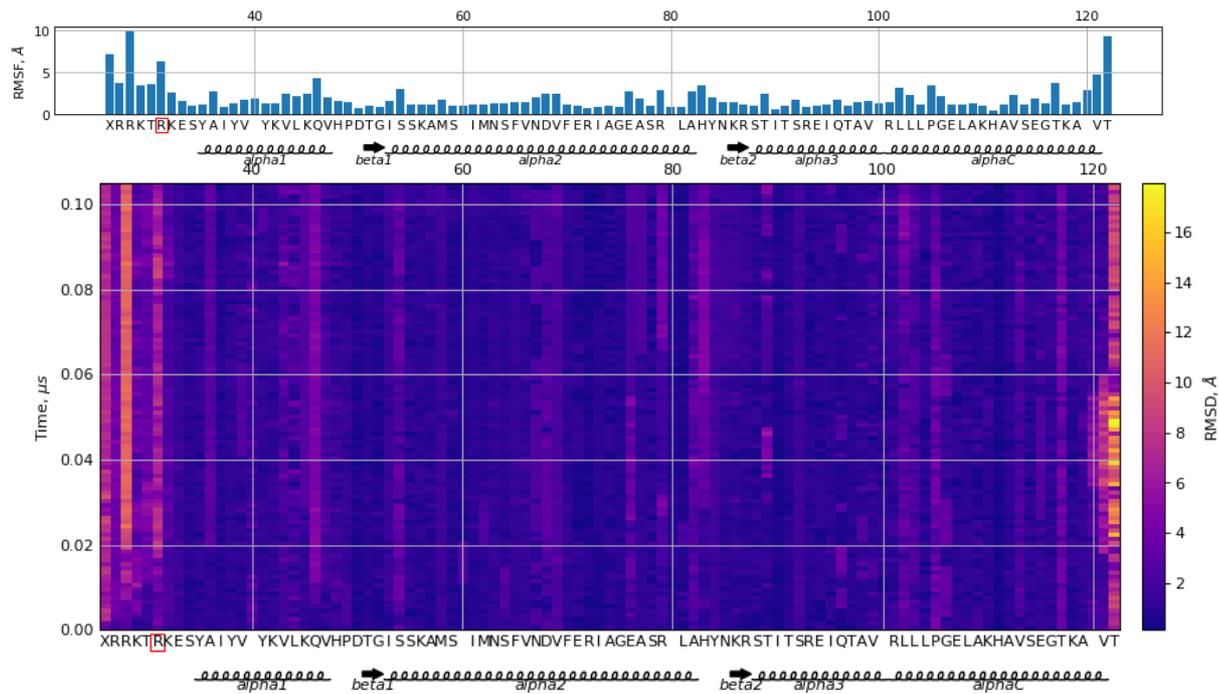
1KX5 NaCl Chain D



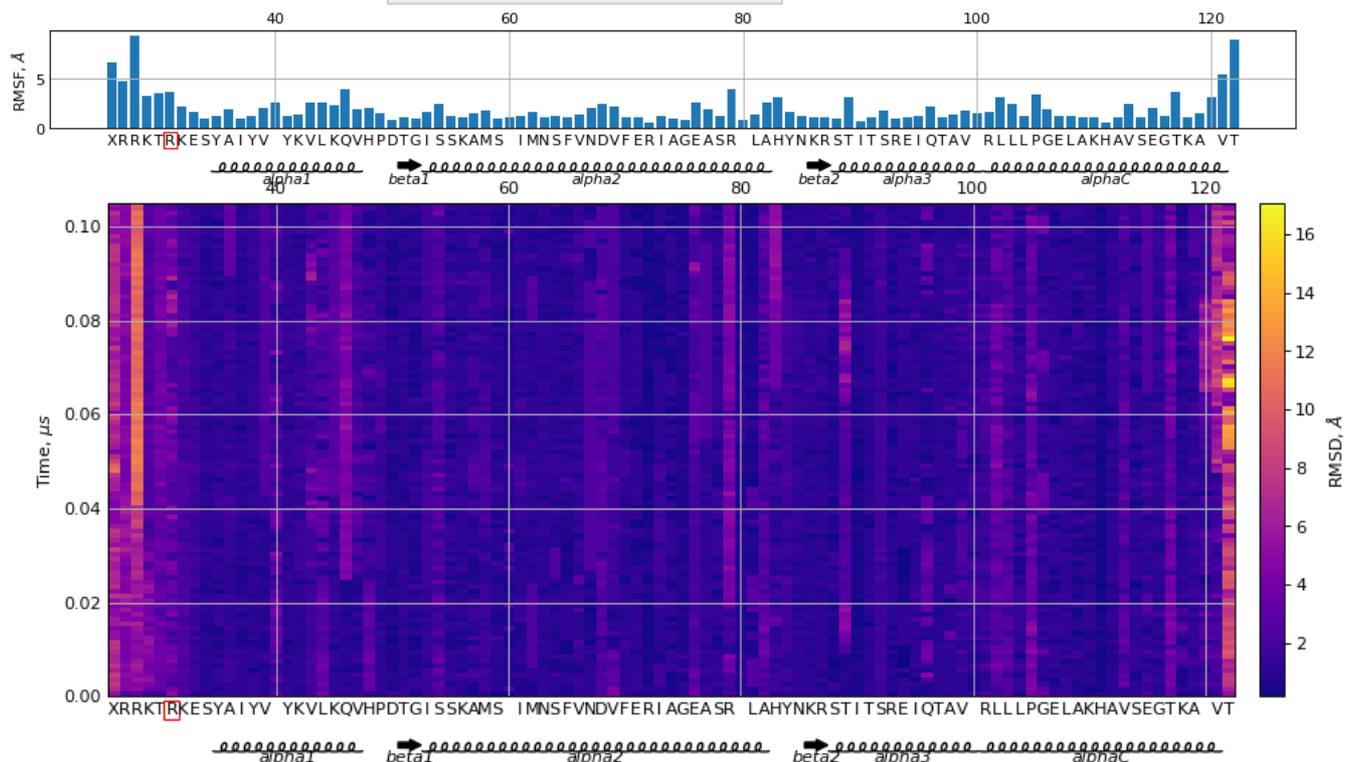
1KX5 KCl Chain D



1KX5 NaCl Chain H



1KX5 KCl Chain H



Выводы

- 1) В среде с противоионами калия система демонстрирует меньшие отклонения ДНК и гистонов от кристаллической структуры, система более стабильна
- 2) Натрий из-за меньшего радиуса, чем у калия, ближе подходит к ДНК и прочнее с ней связывается за счёт более сильных электростатических взаимодействий
- 3) Конденсация ионов натрия значительно больше в непосредственной близости от цепи ДНК, чем конденсация ионов калия. Это иллюстрируется, в частности, амплитудами первого и второго пиков в RDF противоионов ДНК.
- 4) Результаты свидетельствуют о том, что тип катионов, присутствующих в микроокружении нуклеосомы, влияет на её структуру

1KX5 NACL

1KX5 KCL