

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-172

**ПРОСТРАНСТВЕННАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ХРОМАТИНА
В ЯДРЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ КЛЕТКИ ПО ДАННЫМ МАЛОУГЛОВОГО РАССЕЙЯНИЯ
НЕЙТРОНОВ И РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ***

**MODEL OF CHROMATIN ORGANIZATION
IN BIOLOGICAL CELL NUCLEI BASED ON SANS AND SAXS DATA**

Е. Г. Яшина^{1,2}, Е. Ю. Варфоломеева¹, Р. А. Пантина¹, В. Ю. Байрамуков¹,
Р. А. Ковалев¹, Н. Д. Федорова¹, К. А. Пшеничный¹, Ю. Е. Горшкова³, С. В. Григорьев^{1,2}

¹Петербургский институт ядерной физики
им. Б. П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт», Гатчина

²Санкт-Петербургский государственный университет

³Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

E. G. Iashina^{1,2}, E. Yu. Varfolomeeva¹, R. A. Pantina¹, V. Yu. Bayramukov¹,
R. A. Kovalev¹, N. D. Fedorova¹, K. A. Pshenichny¹, Yu. E. Gorshkova³, S. V. Grigoriev^{1,2}

¹Petersburg Nuclear Physics Institute named after B. P. Konstantinov
of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Gatchina

²Saint Petersburg State University

³Joint Institute for Nuclear Research, Dubna

✉ yashina_91@inbox.ru

Аннотация

Обобщая результаты МУР на ядрах биологических клеток и успех описания транскрипционно неактивного (закрытого) хроматина моделью фрактальной глобулы, мы предлагаем бифрактальную модель структуры ядра, согласно которой внутри плотноупакованного закрытого хроматина находится система транспортных каналов (логарифмический фрактал), а активный хроматин локализуется вблизи или внутри транспортных каналов и образует объемнофрактальные структуры.

Abstract

Summarizing the results of SAS on biological cell nuclei and the success of describing transcriptionally inactive (closed) chromatin by the fractal globule model, we propose a bifractal model of the structure of the nucleus, according to which a system of transport channels (logarithmic fractal) is located inside the densely packed closed chromatin, and active chromatin is localized near or inside the transport channels and forms volumetric fractal structures.

За последнее десятилетие установлен факт фрактальной организации хроматина для разных типов клеток с помощью методов малоуглового рассеяния нейтронов (МУРН, УМУРН, СЭМУРН) и рентгеновского излучения (МУРР). Интенсивность МУРН, полученная при рассеянии на ядрах нормальных клеток, таких как ядра крысиных лимфоцитов, описывается кубическим законом рассеяния в зависимости от модуля вектора переданного импульса ($I = A \cdot Q^{-3}$) в диапазоне $[10^{-4} - 3 \cdot 10^{-2}] \text{ \AA}^{-1}$ (рис. 1), что в рамках классификации МУР на фрактальных объектах соответствует модели логарифмического фрактала [1].

Интенсивность МУРН, полученная при рассеянии на ядрах опухолевых клеток, таких как ядра HeLa, описывается двухступенным законом с кубическим законом рассеяния ($I = Q^{-3}$) в диапазоне $[4 \cdot 10^{-4} - 4 \cdot 10^{-3}] \text{ \AA}^{-1}$ и степенным законом ($I = Q^{-n}$) с показателем $n = 2.55(5)$ (рис. 2, а), что соответствует бифрактальной модели: крупномасштабный фрактальный уровень описывается моделью логарифмического фрактала, а мелкомасштабный — моделью объемного фрактала с размерностью $D_F = 2.5$.

В классификации МУР на фрактальных объектах модель объемного фрактала соответствует однородной самоподобной классической фрактальной структуре, характеризующейся хаусдорфовой размерностью D_F , и наблюдается в эксперименте как убывающая степенная зависимость интенсивности малоуглового рассеяния от вектора рассеяния с показателем $2 < n < 3$ ($v = D_F$), в то время как модель логарифмического фрактала представляет

* Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 20-12-00188).

© Е. Г. Яшина, Е. Ю. Варфоломеева, Р. А. Пантина, В. Ю. Байрамуков, Р. А. Ковалев, Н. Д. Федорова, К. А. Пшеничный, Ю. Е. Горшкова, С. В. Григорьев, 2024

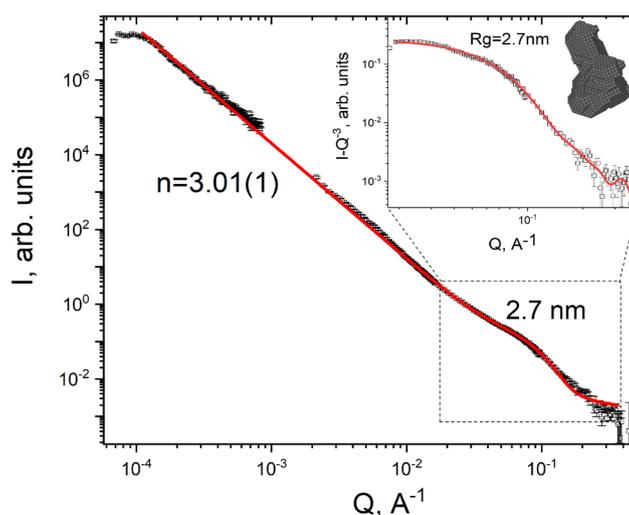


Рис. 1. Интенсивность МУРН на ядрах крысиных лимфоцитов, помещенных в D₂O (KWS-2 и KWS-3 MLZ, Германия, Гархинг)

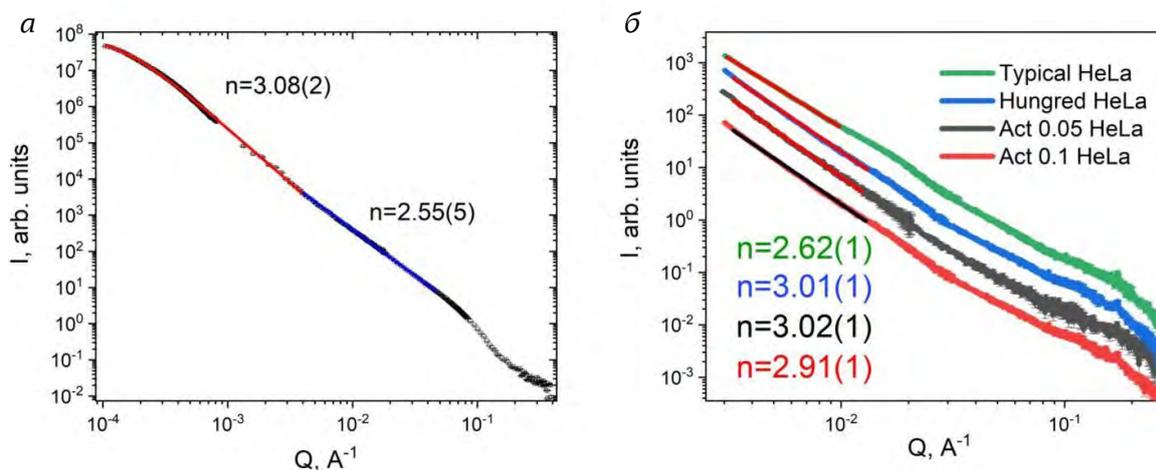


Рис. 2: а — интенсивность МУРН на ядрах HeLa, помещенных в D₂O (KWS-2 и KWS-3 MLZ, Германия, Гархинг); б — интенсивность МУРН для референсных ядер HeLa (зеленая кривая), для ядер HeLa, культивированных в условиях дефицита питательной среды (синяя кривая), для ядер HeLa, культивированных с добавлением ингибитора транскрипции Актиномицином Д с концентрацией 0,05 и 0,1 (черная и красная кривые соответственно) (ХЕУСС 3.0 ОИЯИ, Россия, Дубна)

иерархическую структуру, которая описывается логарифмической мерой и формируется согласно принципу сохранения объема при изменении масштаба. Экспериментально структура логарифмического фрактала наблюдается как кубический закон в интенсивности малоуглового рассеяния.

Эксперименты по исследованию влияния транскрипционной активности хроматина на его структуру демонстрируют исчезновение объемнофрактальной структуры в ядрах HeLa с подавленной транскрипционной активностью с помощью культивирования в условиях дефицита питательной среды и культивирования с добавлением ингибитора транскрипции актиномицина Д (рис. 2, б) в диапазоне переданных импульсов $[3 \cdot 10^{-2} - 1.5 \cdot 10^{-1}] \text{ \AA}^{-1}$.

Анализ интенсивности МУРН в диапазоне $[10^{-2} - 3 \cdot 10^{-1}] \text{ \AA}^{-1}$ показал наличие 30–40-нанометровых петель нуклеосомной нити в ядрах HeLa с подавленной транскрипцией, а в референсных ядрах HeLa более плотной глобулярной структуры, образованной белками и нуклеосомной нитью.

Таким образом, наблюдаемая в экспериментах по МУРН и МУРН структура логарифмического фрактала обеспечивает равномерное по всему пространству ядра распределение полостей на разных масштабах, потенциально необходимых для обеспечения быстрого и эффективного транспорта и возможности осуществления

биологической функции в любом месте ядра. Транскрипционная активность хроматина скоррелирована и возможно определяет появление, размер и размерность объемного фрактала. Возникновение объемнофрактальных структур обусловлено механическими свойствами ДНК, которая выпетливается в полость транспортных каналов (логарифмический фрактал) для осуществления транскрипции [2].

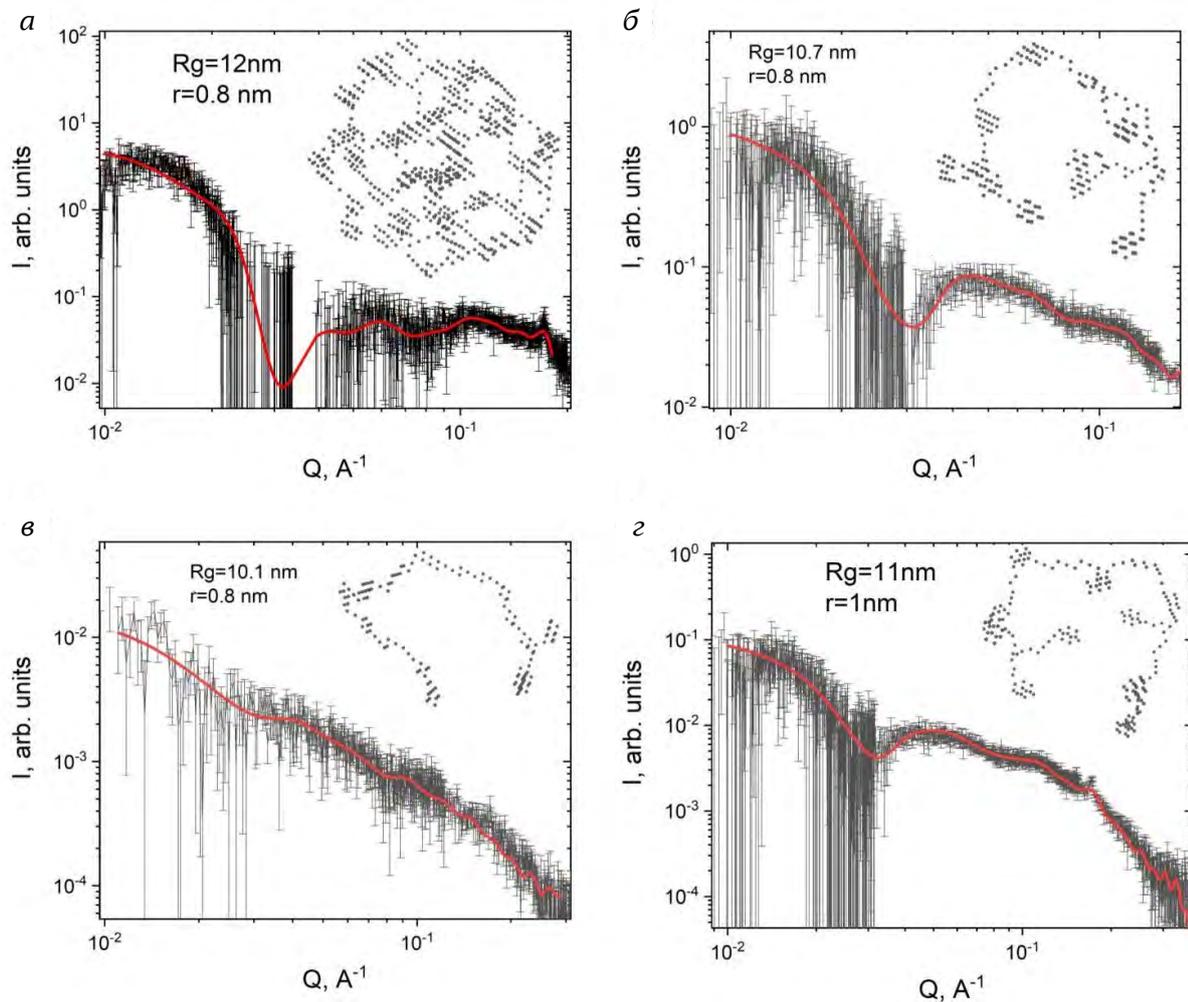


Рис. 3. Интенсивность МУРР с вычетом соответствующей степенной зависимости, указанной на рис. 2, б:
 а — для референсных ядер HeLa; б — для ядер HeLa, культивированных в условиях дефицита питательной среды;
 в и г — для ядер HeLa, культивированных с добавлением ингибитора транскрипции Актиномицином Д с концентрацией 0,05 и 0,1 соответственно

Литература

1. Iashina E. G., Grigoriev S. V. Small-angle neutron scattering at fractal objects // Journal of Surface Investigation: X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques. 2017. Vol. 11. P. 897–907.
2. Яшина Е. Г., Варфоломеева Е. Ю., Пантина Р. А. и др. Пространственная модель организации хроматина в ядре биологической клетки по данным малоуглового рассеяния // Письма в ЖЭТФ. 2023. Т. 118(10). С. 776–781.