

First passage time for enhancer-promoter interactions

Время до первого взаимодействия энхансера с промотором

Sergey Isaev, Polina Shpilker, Boryana Doyle, Geoffrey Fudenburg, Maxim Imakaev



Abstract

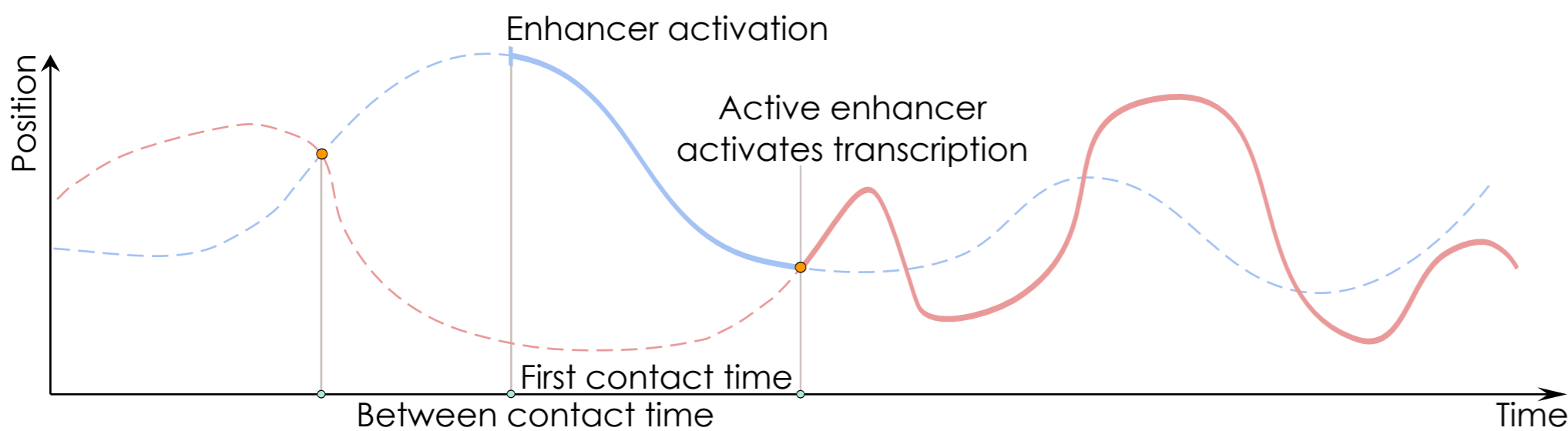
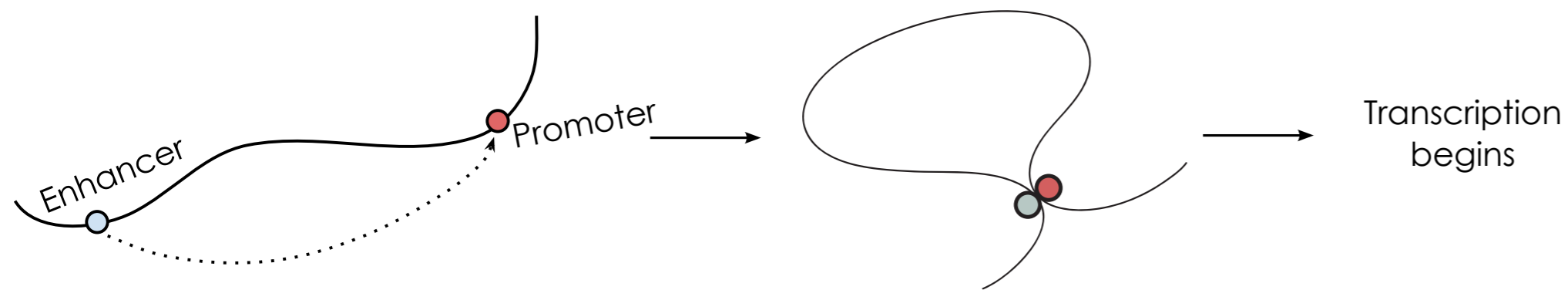
Contacts between promoters and distal enhancers play a key role in regulation of gene expression. It is often assumed that enhancers and promoters rely on random DNA diffusion in order to find each other. Experimental methods, such as 3C, measure probability of contact between genomic elements, which is usually interpreted as the frequency of enhancer-promoter interactions. However, the time until the first interaction ("first passage time") is a more relevant measure, as it characterizes the time needed for an active enhancer to come in contact with the promoter. Here we use polymer simulations to quantify the relationship between interaction frequency (between contact time = BCT) and first passage time (first contact time = FCT). We find significant differences between the two quantities in a variety of situations.

Введение

Взаимодействие промотора и энхансера - важный фактор процесса регуляции транскрипции. Одним из главных факторов, определяющих такое взаимодействие, является диффузия хроматина в ядре. Многие экспериментальные методы измеряют вероятность контакта между двумя геномными элементами. Однако вовсе не эта величина является основополагающей характеристикой процесса. Мы рассматриваем среднее время до первого взаимодействия ("first passage time") промотора и энхансера, которое может объективно показать, сколько в среднем проходит времени между активацией энхансера и его взаимодействием с промотором. С помощью полимерных симуляций мы исследовали связь времени до первого взаимодействия (first contact time = FCT) с вероятностью контакта (between contact time = BCT) и показали, что эти величины существенно различаются.

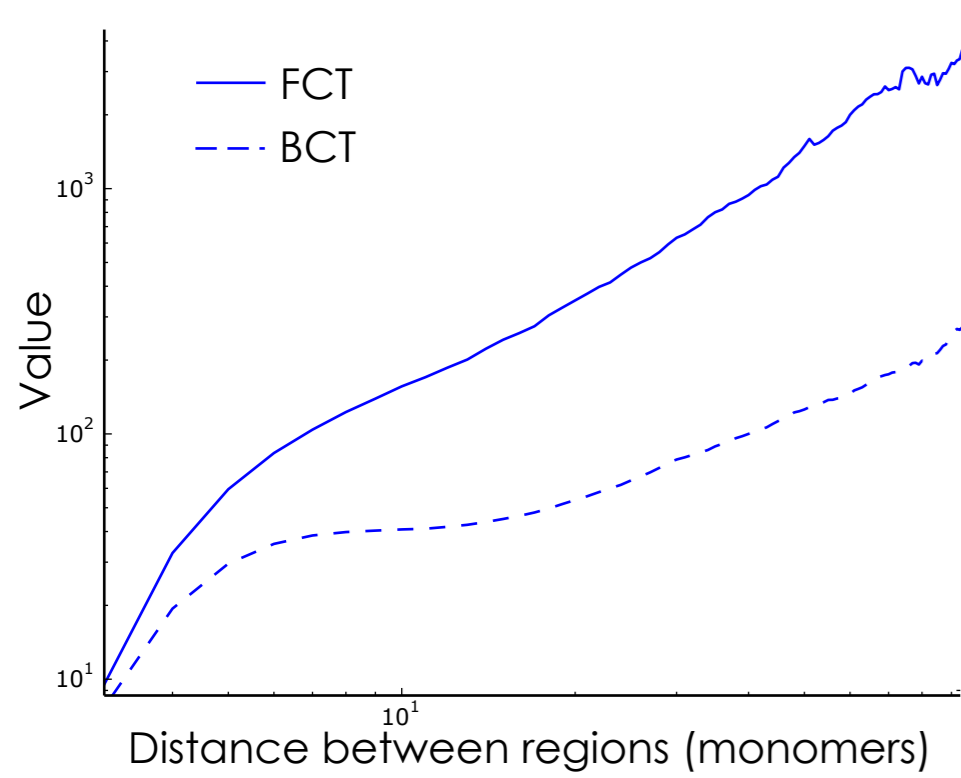
Contact between an enhancer and a promoter is required for transcription

Взаимодействие между энхансером и промотором регулирует транскрипцию

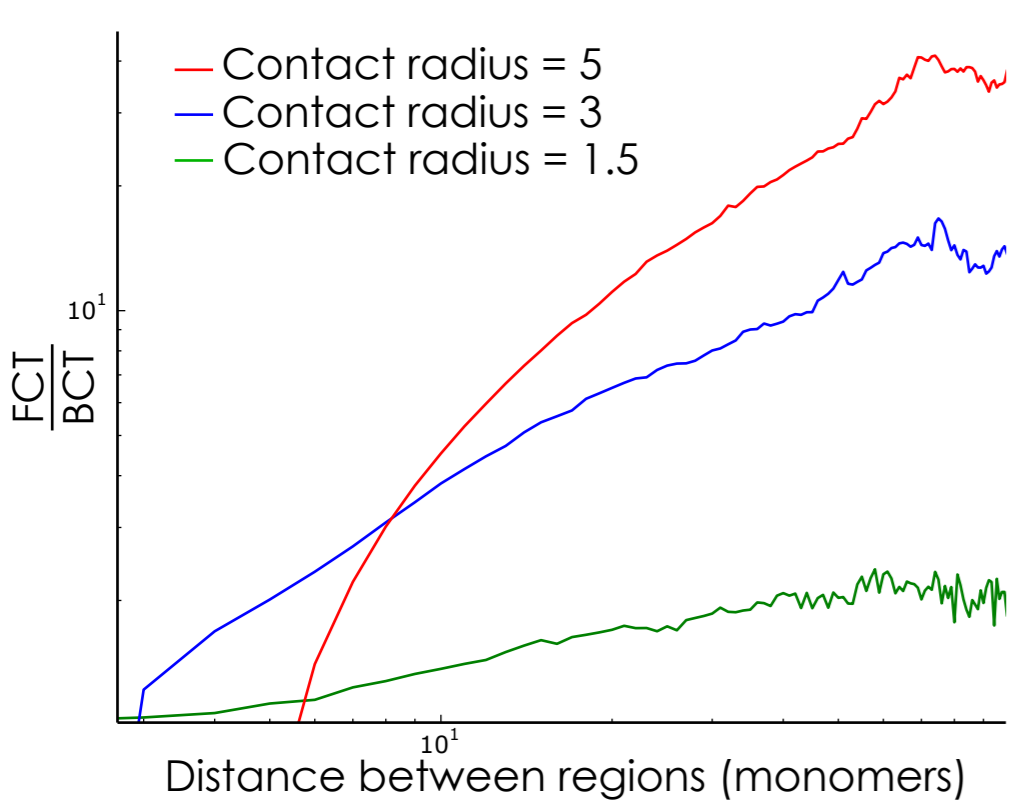


FCT is different from BCT

FCT отличается от BCT

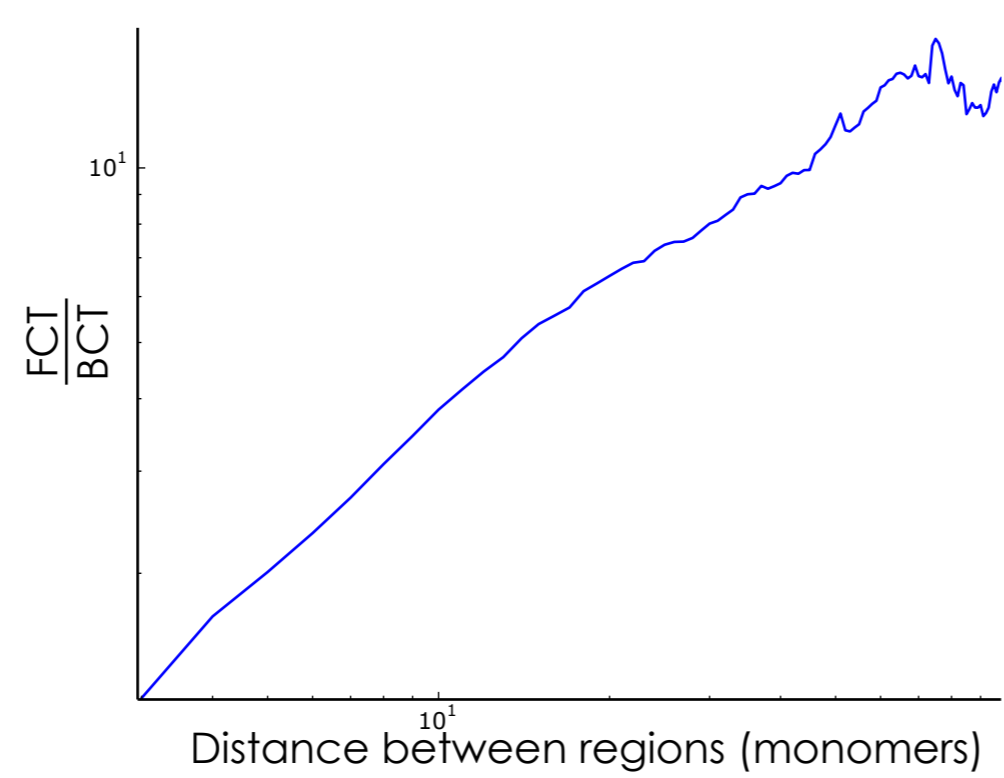


FCT increases more slowly with distance
FCT медленнее возрастает с расстоянием

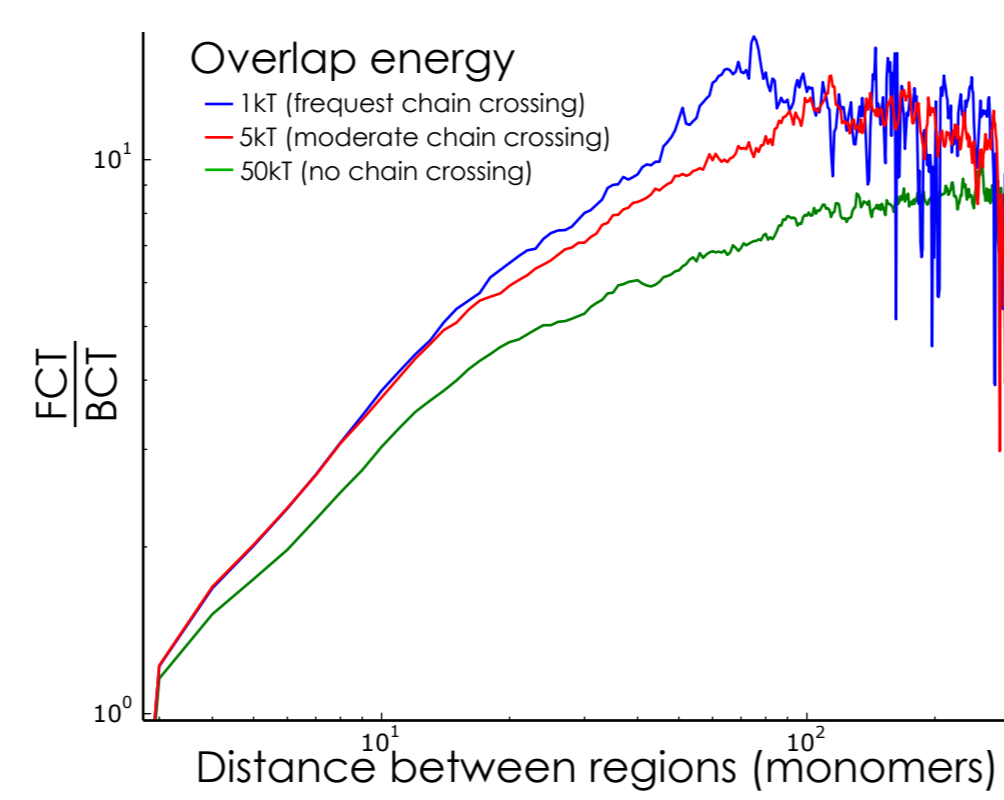


FCT/BCT approaches one for small contact radius

FCT/BCT стремится к единице при уменьшении радиуса взаимодействия



FCT/BCT is a power-law of distance
FCT/BCT связан с расстоянием степенным законом

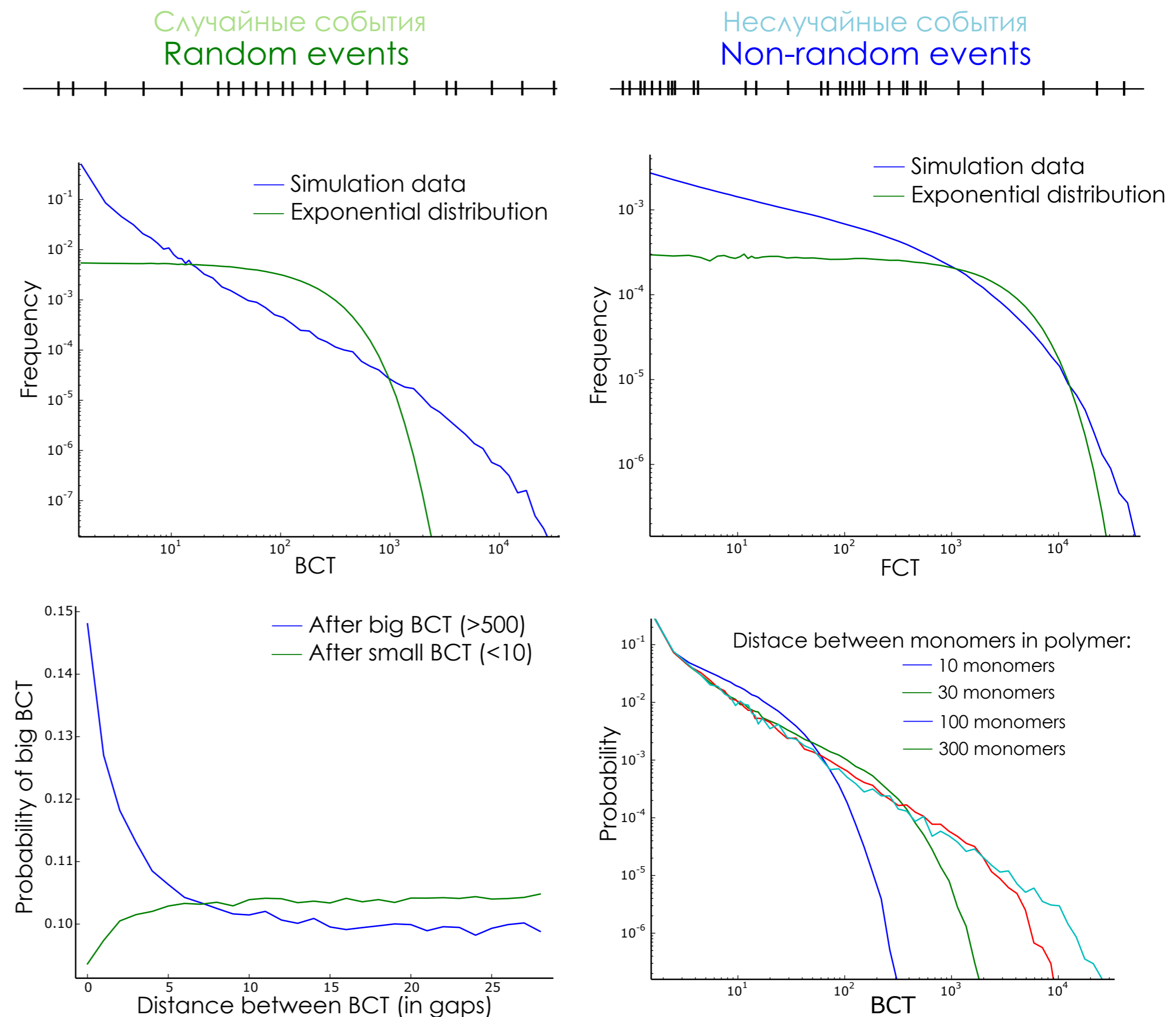


Topological constraints slightly increase the FCT/BCT ratio

Топологические ограничения немного увеличивают значение FCT/BCT

BCT and FCT are power-law distributed

BCT и FCT распределены по степенному закону



Large gaps occur more frequently after a large gap

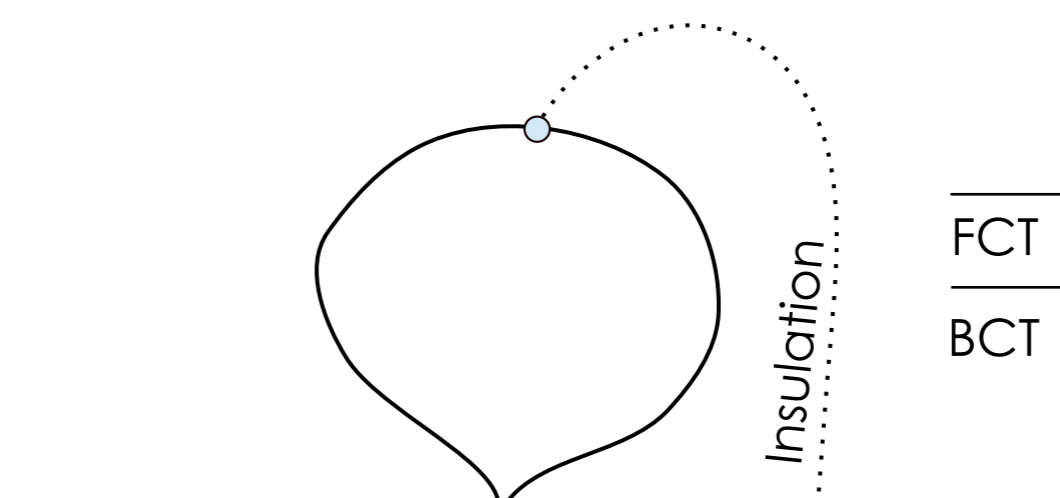
Длинные промежутки между контактами более вероятны после длинных промежутков

Observed power-law is robust to distance between monomers

Степенной закон наблюдается для всех значений расстояний между мономерами.

FCT and BCT in the context of genomic interactions

FCT и BCT в контексте прочих геномных взаимодействий



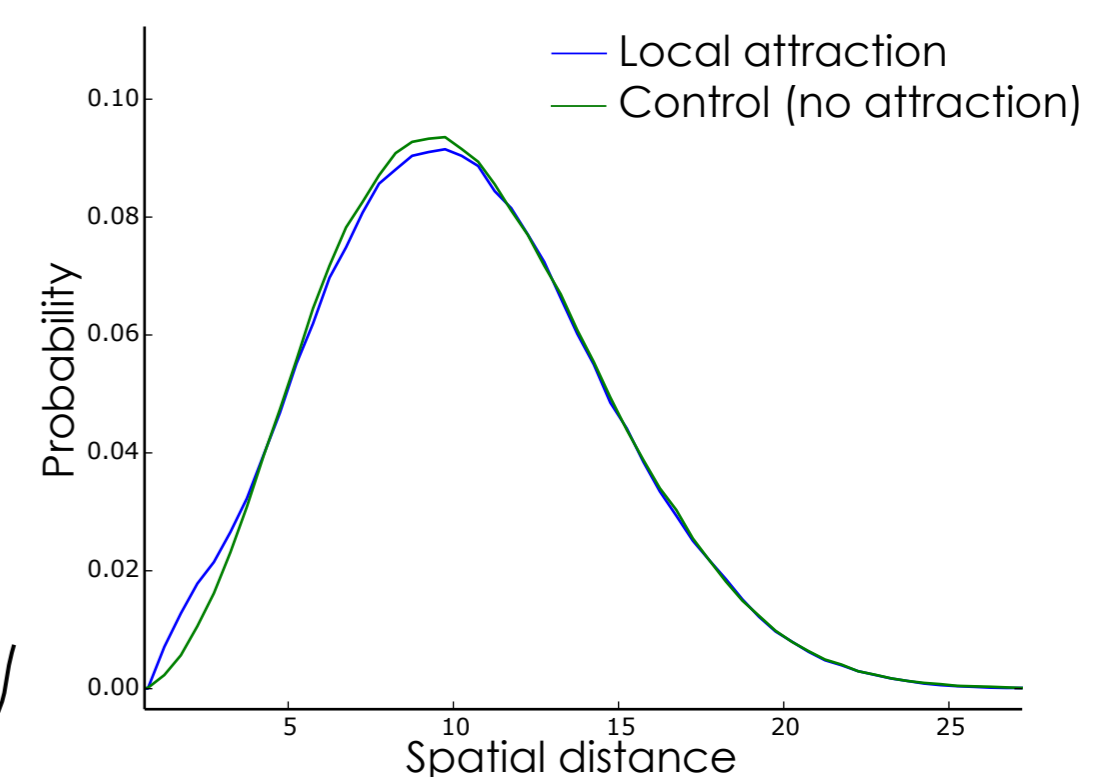
Chromosomal loop
Петля в хромосоме

	Facilitation	Control	Ratio
FCT	227.08 ± 3.27	183.42 ± 1.2	0.81
BCT	48.64 ± 0.64	43.61 ± 0.19	0.9



Local attraction
Локальное притяжение

	Insulation	Control	Ratio
FCT	875.22 ± 23.14	703.71 ± 9.92	0.81
BCT	142.78 ± 2.97	107.75 ± 6.1	0.75



	Attraction	Control	Ratio
FCT	290.19	332.66	1.15
BCT	36.26	56.73	1.56

For a simulation with local attractive interaction between the enhancer and the promoter, the change in BCT was about 4 times more than change in FCT.

Для симуляции с локальным притяжением между энхансером и промотором изменение BCT происходит в 4 раза больше, чем изменение FCT.