

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 576.315.42

ОРГАНИЗАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ
В КЛЕТОЧНОМ ЯДРЕ: ПОРЯДОК, ВОЗНИКАЮЩИЙ ИЗ БЕСПОРЯДКАС.В. Разин^{1,2}, А.А. Гаврилов²*(¹кафедра молекулярной биологии; e-mail: sergey.v.razin@usa.net)*

В обзоре рассматриваются современные представления о пространственной организации эукариотического генома и функциональной компарментализации клеточного ядра. Обосновываются представления о том, что упакованный в трехмерном пространстве клеточного ядра геном составляет структурную основу для компарментализации клеточного ядра. Анализируются различные механизмы взаимного позиционирования удаленных элементов генома и механизмы возникновения функциональных компарментов внутри клеточного ядра, в том числе обсуждается возможная роль в этих процессах сил, возникающих в условиях макромолекулярного скопления. В заключительном разделе обсуждается модель, постулирующая важную роль стохастических процессов в формировании так называемой “функциональной архитектуры” генома и сборке функциональных компарментов в клеточном ядре.

Ключевые слова: *пространственная организация генома, хромосомные территории, хроматин, энхансер-промоторная коммуникация, транскрипционные фабрики, компарменты клеточного ядра, макромолекулярное скопление, самоорганизация, обзор.*

Функционально зависимая пространственная организация генома в контексте компарментализации клеточного ядра

В последние годы немало говорится о том, что пространственная организация эукариотического генома и функциональная компарментализация клеточного ядра играют важную роль в регуляции активности генов [1–3]. Традиционный взгляд на осуществление репликации и транскрипции состоит в том, что по ходу этих процессов ДНК- и РНК-полимеразы движутся вдоль молекулы ДНК. Однако существует много экспериментальных результатов, демонстрирующих, что в действительности ситуация является прямо противоположной [4, 5]. Окраска ядер антителами против различных компонентов репликационных и транскрипционных комплексов, равно как и антителами против тех или иных аналогов канонических нуклеотидов, включаемых в ДНК и РНК (бромодезоксиуридин, биотинилированные основания), продемонстрировали, что процессы транскрипции и репликации осуществляются в ограниченном числе микрокомпарментов, которые получили название репликационных [6–8] и транскрипционных [9–11] фабрик. Каждая такая фабрика включает несколько полимераз, которые представляются иммобилизованными, в то время как ДНК перемещается относительно этих компарментов по ходу осуществления репликации либо транскрип-

ции [4]. Особый интерес исследователей вызвали потенциальные возможности регуляции транскрипции посредством привлечения генов к транскрипционным фабрикам [12–14]. Некоторые данные указывают на то, что транскрипционные фабрики могут иметь определенную специализацию, обеспечиваемую спектром присутствующих в составе фабрик транскрипционных факторов [15, 16]. Специализация транскрипционных фабрик определяется также типом присутствующих в их составе РНК-полимераз. В этом отношении наиболее ярким примером специализированных транскрипционных фабрик являются локализованные в ядрышках фибриллярные центры, в которых сосредоточены РНК-полимераза I и необходимые для посадки этой РНК-полимеразы на промотор транскрипционные факторы [9].

Было высказано предположение о том, что привлечение генов к специализированным транскрипционным фабрикам может способствовать как активации их транскрипции в случае соответствия промотора типу фабрики, так и инактивации транскрипции в случае, если такого соответствия нет [12]. Помимо репликационных и транскрипционных фабрик в ядре существует множество других функциональных компарментов, в том числе тельца Кахаля [17], PML-тельца [18], так называемые спеклы (компарменты, в которых сконцентрирован аппарат сплайсинга [19]), параспеклы [20], инсуля-

²Институт биологии гена РАН.

торные тельца [21] и тельца, образованные комплексами репрессивных белков группы Polycomb с ДНК [22]. Ко многим таким компартментам привлекается ДНК, причем спектры ассоциированных с определенным типом компартментов генов различаются в клетках, дифференцированных по разным путям, и клетках, находящихся на разных стадиях дифференцировки. Так, было продемонстрировано, что активно транскрибирующиеся гены часто привлекаются к PML-тельцам, расположенным в интерхроматиновом компартменте [23, 24]. Другие результаты свидетельствуют о том, что активно транскрибирующиеся гены контактируют со спеклами, в которых сконцентрированы компоненты аппарата сплайсинга [25–27]. Можно полагать, что и на уровне привлечения генов к тем или иным внутриядерным компартментам могли бы работать регуляторные механизмы, контролирующие транскрипционный статус генов или геномных доменов. Еще более вероятным представляется возможность работы таких механизмов на уровне крупномасштабной пространственной организации хромосом, которая активно обсуждается в последние годы [28, 29]. Основанием для этой дискуссии послужили результаты, продемонстрировавшие существование тканеспецифичных спектров контактов удаленных регуляторных элементов генома. С использованием метода многоцветной гибридизации *in situ* и ряда других экспериментальных подходов было продемонстрировано, что некоторые гены и контролируемые их регуляторные элементы, которые расположены далеко друг от друга на молекуле ДНК (в том числе и на разных хромосомах), локализуются рядом внутри клеточного ядра [30–32]. Далее с использованием протокола фиксации конформации хромосомы (Chromosome Conformation Capture, 3C [33]) было продемонстрировано, что в эритроидных клетках промоторы работающих глобиновых генов и контролируемые их активности этих промоторов удаленные регуляторные элементы объединяются в единый активаторный комплекс, получивший название активного хроматинового блока (Active Chromatin Hub, АСН) [34, 35]. Соответственно пространственная конфигурация домена бета-глобиновых генов оказалась разной в эритроидных и не-эритроидных клетках [34, 36]. Согласно большинству современных моделей, пространственное сближение промотора и энхансера является необходимым для эффективной работы энхансера в отношении данного промотора [37–39]. В этой связи логичным представляется предположение о том, что реконфигурация хро-

мосомного домена, обеспечивающая пространственное сближение промотора(ов) и энхансера(ов), является одним из этапов активации гена или геномного домена, который предшествует собственно началу транскрипции.

Слабым звеном в рассуждениях о роли трехмерных хроматиновых доменов в контроле экспрессии генов является отсутствие механизма активного перемещения каких-либо объектов (включая и удаленные участки хроматиновой фибриллы) внутри ядра. Хотя в ядре присутствуют актин и миозин [40, 41], актин не организован в протяженные филаменты [42, 43], необходимые для работы миозиновых моторов. Единственными моторами, которые точно есть в ядре, являются ДНК- и РНК-полимеразы. Они могут сами перемещаться вдоль молекулы ДНК либо, будучи иммобилизованы на тех или иных структурах, перемещать молекулу ДНК по ходу осуществления транскрипции или репликации. В последнем случае процесс транскрипции, инициированный на энхансере и осуществляющийся в сторону промотора, может обеспечить пространственное сближение энхансера и промотора путем выпетливания разделяющего их фрагмента ДНК (рис. 1). Однако сфера действия такого механизма будет ограничена размером транскрипционной единицы. В связи с этим уместно напомнить, что многие энхансеры располагаются на расстоянии в десятки и сотни т.п.н. от контролируемых ими промоторов, что существенно превосходит протяженность инициированных на энхансерах транскриптов [44, 45]. Таким образом, РНК-полимераза едва ли может обеспечить сближение энхансеров и промоторов, расположенных на значительных расстояниях. Модель можно попробовать “спасти”, допустив, что между энхансером и промотором находится несколько последовательно расположенных транскрипционных единиц, однако данные анализа транскриптомов не представляют убедительных примеров такой организации.

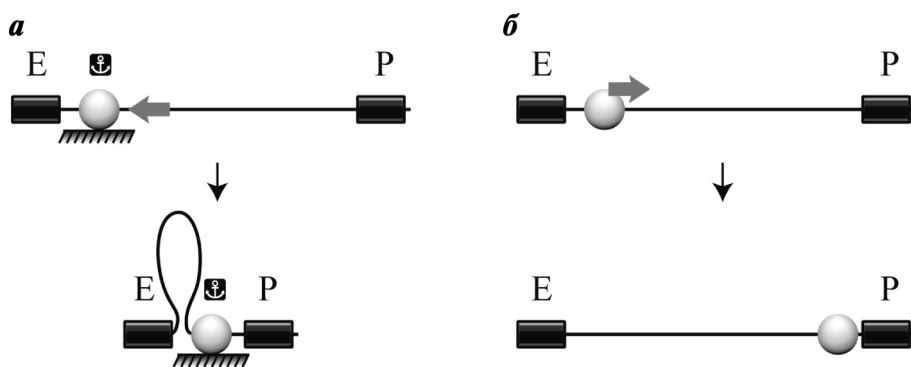


Рис. 1. Схема, иллюстрирующая возможный механизм сближения промотора и энхансера в результате транскрипции, осуществляемой иммобилизованной РНК-полимеразой с энхансера в сторону промотора. При неподвижности РНК-полимеразы (а) в ходе транскрипции участок ДНК между энхансером (Е) и промотором (Р) протягивается через молекулу полимеразы (сфера со знаком якоря) и “выпетливается”, в результате чего промотор подтягивается к энхансеру. При перемещении полимеразы вдоль молекулы ДНК (б) сближения промотора и энхансера не происходит

**Пространственная организация генома:
динамика и роль стохастических процессов
в макроукладке хромосомной фибриллы**

Существование определенных корреляций между активностью генома и особенностями макроукладки хроматиновой фибриллы представляется в настоящий момент бесспорным [3, 46, 47]. Однако причинно-следственная связь между функциональной активностью генома и его пространственной организацией остается неясной. Современные методы исследования, равно как и существующие модельные системы, не позволяют наблюдать процесс реконфигурации генома в динамике, а дают лишь статичную картину. Предположение о том, что изменения пространственной организации генома предшествуют активации транскрипции, наталкивается на проблему отсутствия механизма, обеспечивающего пространственное перемещение различных геномных локусов. В то же время предположение о том, что специфическая пространственная организация генома складывается пассивно в ответ на осуществление функциональных процессов, не требует существования такого механизма. Известно, что все внутриядерные структуры являются крайне динамичными. Хромосомы в целом и отдельные хромосомные домены постоянно стохастически перемещаются [48–50]. Для этого не требуется никаких специальных моторов. Движущей силой перемещения является броуновское движение молекул. Ядерные компартменты также весьма динамичны. Анализ скоростей обмена связанных в компартментах белков показывает, что существование компартментов определяется равновесием между процессами сборки и разборки [51].

Фактически в ядре осуществляется постоянный перебор различных конфигураций хроматиновой фибриллы. Так что для установления определенной пространственной конфигурации достаточно просто фиксировать эту конфигурацию в тот момент, когда она спонтанно возникнет [47, 52]. Роль фиксатора могут выполнять взаимодействия между белками, связанными с определенными участками генома. Такими участками могут быть инсуляторы [53] либо сами энхансеры и промоторы [54]. На первый взгляд, сила взаимодействий между белками, которым приписывается роль в удержании вместе энхансеров и промоторов, представляется недостаточной. Однако в ядре существует сила, способствующая формированию любых макромолекулярных комплексов. Эта сила (depletion attraction force) возникает в условиях очень высокой концентрации макромолекул (макромолекулярное скопление, macromolecular crowding), когда в растворе ограничивается возможность для свободного перемещения макромолекул [55, 56]. Причины возникновения силы, удерживающей макромолекулы вместе, представлены на рис. 2. Макромолекулы изображены в виде больших кружков, тогда как молекулы растворителя представлены

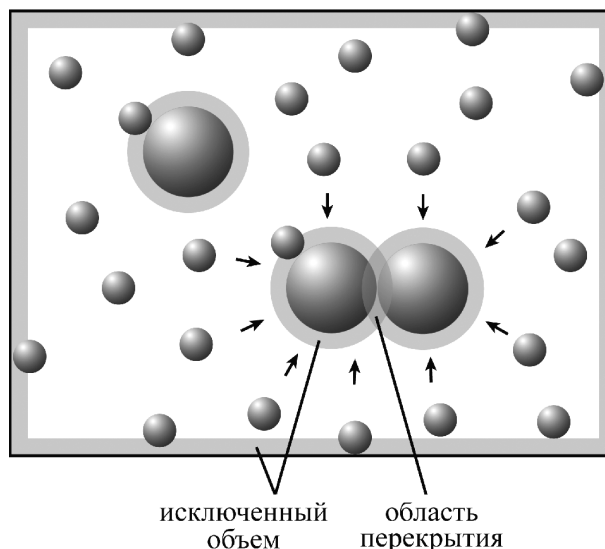


Рис. 2. Силы, действующие в условиях макромолекулярного скопления, способствующие агрегации макромолекул и их комплексов в еще более крупные комплексы (см. пояснения в тексте)

маленькими кружками. Движущиеся молекулы растворителя бомбардируют макромолекулы с различных направлений. Однако когда макромолекулы в силу случайных причин окажутся рядом, бомбардировка со стороны поверхности контакта окажется невозможной. Соответственно не будет сил, способных раздвинуть макромолекулы, тогда как сохранятся силы, удерживающие их в составе комплекса. Формирование комплекса также приводит к некоторому уменьшению занимаемого макромолекулами пространства. Освобождение пространства обеспечивает больше места для движения молекул растворителя, т.е. дает выигрыш в энтропии. Сама по себе сила кажущегося притяжения макромолекул в концентрированных растворах будет способствовать формированию любых комплексов, однако стабильность комплексов, скрепленных дополнительно посредством специфических взаимодействий, может быть существенно выше. Было показано, что сила притяжения макромолекул в условиях макромолекулярного скопления играет существенную роль в формировании ряда ядерных компартментов, таких как ядрышко и тельца Кахала [55]. Легко представить себе, как тот же механизм будет способствовать образованию конгломератов работающих транскрипционных комплексов (т.е. транскрипционных фабрик) [57]. Аргументы в пользу существования транскрипционных фабрик в отсутствие транскрипции [58] представляются недостаточно убедительными в силу того, что использованные для остановки транскрипции условия не обеспечивали диссоциацию собранных транскрипционных комплексов [58]. Скорее всего транскрипционные фабрики собираются посредством случайной агрегации инициаторных и/или элонгирующих комплексов РНК-полимеразы II, которые собираются на промоторах до кажущегося

привлечения гена к транскрипционной фабрике (для более подробного обсуждения см. [59, 60]). Комплексы между энхансерами и промоторами могут формироваться по тому же пути, что и транскрипционные фабрики. В настоящее время известно, что, подобно промоторам, энхансеры служат местами посадки РНК-полимеразы II, которая осуществляет двунаправленный синтез коротких транскриптов (так называемая энхансерная РНК, eRNA [61—63]). Транскрипционные комплексы собираются и на промоторе, даже без его активации энхансером. Случайное приближение энхансера к промотору в результате флуктуации хроматиновой фибриллы может оказаться достаточным для объединения в единый конгломерат транскрипционных комплексов, связанных с энхансером и промотором. Прямое или опосредованное другими белками взаимодействие между транскрипционными факторами, связанными с энхансером и промотором, будет дополнительно стабилизировать комплекс, удерживающий энхансер и промотор вместе.

Клеточное ядро как равновесная система

Подводя итог нашему обсуждению, можно констатировать, что нет убедительных свидетельств того, что пространственная организация эукариотического генома складывается вне зависимости от осуществления функциональных процессов (а именно в этом случае на уровне пространственной организации генома могли бы работать механизмы, контролирующие работу генов). Следует подчеркнуть, что, говоря о пространственной организации генома, мы имеем в виду макроукладку хроматиновой фибриллы, а не упаковку ДНК в нуклеосомы, где существование эпигенетических механизмов общепризнано. Существующие экспериментальные данные позволяют говорить о том, что макроукладка хроматиновой фибриллы действительно отражает функциональную активность генома, однако эта укладка возникает пассивно в результате перебора конфигураций и фиксации той из них, которая наиболее соответствует “нуждам момента”. Существующие данные позволяют говорить о том, что эта фиксация является достаточно слабой, так как в популяции клеток реализуются различные варианты пространственной конфигурации одного и того же геномного домена или одной и той же хромосомы. Об этом свидетельствуют как результаты анализа конфигурации хромосом в индивидуальных клетках [64], так и оценки относительного количества фрагментов ДНК, присутствующих в энхансер-промоторных комплексах [65, 66]. Динамический характер пространственной организации генома представляется весьма важным с биологической точки зрения. Процесс перебора конфигураций продолжается даже тогда, когда одна из них частично фиксирована. Это открывает возможность быстрой адаптации к изменяющимся условиям.

Что касается функциональной компартиментализации клеточного ядра, то она представляется столь же динамичной, как и пространственная организация генома. Скорость обмена белков между большинством компартиментов и нуклеоплазмой составляет секунды [51]. Соответственно можно сказать, что компартименты постоянно собираются и разбираются. При понижении уровня макромолекулярного скопления равновесие смещается в пользу разборки, в силу чего многие компартименты просто исчезают, однако собираются снова при восстановлении начальных условий [55]. Весьма важным представляется вопрос о том, что является структурной платформой для организации функциональных компартиментов в клеточном ядре. В течение ряда лет роль такой платформы приписывалась ядерному скелету или матриксу [67]. Однако многолетние исследования так и не привели к получению убедительных доказательств существования в ядре живых клеток сетки филаментов, подобной цитоскелету [68]. По-видимому, скелетной платформой для функциональной компартиментализации клеточного ядра является сам геном. Известно, что в интерфазном ядре отдельные хромосомы занимают ограниченные и практически не перекрывающиеся пространства, получившие название “хромосомные территории” [69]. Пространственная сегрегация хромосом происходит спонтанно и обусловлена физическими свойствами хроматиновой фибриллы как протяженного полимера [70, 71]. Позиционирование хромосомных территорий внутри ядра является в значительной степени случайным [69, 72]. Об этом свидетельствует, в частности, тот факт, что для каждой хромосомной территории спектры соседствующих территорий различаются в разных клетках. Было продемонстрировано, что в сферических ядрах лимфоцитов богатые генами хромосомы располагаются ближе к центру ядра, а бедные генами хромосомы — ближе к ядерной периферии [69, 73]. Однако есть основания полагать, что такая организация также устанавливается спонтанно и может быть объяснена на основании физических свойств хромосомных территорий [70]. В каждой конкретной клетке установившееся после митоза взаимное расположение хромосомных территорий фиксируется посредством контактов хромосом с ядерной ламиной [74] и ядрышком [75]. Таким образом, возникает единый хроматиновый компартимент. Между сегрегированными хромосомными территориями существует относительно свободное пространство (интерхроматиновый компартимент), внутри которого формируются многие функциональные компартименты, в том числе тельца Кахаля и спеклы сплайсинга [69, 76]. Из сказанного ясно, что позиционирование данных компартиментов внутри ядра в значительной мере определяется способом укладки генома. В большинстве случаев геном играет и более прямую роль в позиционировании функцио-

нальных компартментов внутри ядра. Целый ряд компартментов (в том числе репликационные и транскрипционные фабрики и тельца Polysomb) включает ДНК, в силу чего пространственные позиции таких компартментов целиком определяются способом укладки генома внутри ядра. Другие компартменты не содержат ДНК, но формируются рядом с геномными локусами, продукты которых процессируются в данных компартментах. Такими компартментами являются, в частности, тельца Кахаля и тельца локуса гистоновых генов [17]. Функциональные компартменты не являются стабильными структурами. Они существуют до тех пор, пока реализуются функциональные процессы, с которыми связаны данные компартменты. Наиболее ярким примером является ядрышко, которое претерпевает существенные морфологические изменения в условиях остановки работы РНК-полимеразы I [77, 78]. Существуют веские основания полагать, что функциональные компартменты образуются в ядре спонтанно, после сосредоточения в некотором участке ядерного пространства значительного количества белков, участвующих в осуществлении тех или иных функциональных процессов [55, 79]. Так, при активной транскрипции гистоновых генов к локусу гистоновых генов привлекаются ферментные комплексы, участвующие в процессинге 3'-концов гистоновых РНК. После достижения определенной критической концентрации эти ферментные комплексы агрегируют с образованием телец локуса гистоновых генов. Этот процесс стимулируется в условиях макромолекулярного скопления. Таким образом, сборка функ-

циональных компартментов в клеточном ядре происходит стохастически. На это указывает в том числе и то, что по составу многие компартменты (например, тельца Кахаля и тельца локуса гистоновых генов) перекрываются, а число этих компартментов, присутствующих в индивидуальных клетках, может существенно варьировать [17]. Тем не менее набор компонентов, присутствующих в каждом типе компартментов, не является случайным. Это определяется прежде всего характером функциональных процессов, реализация которых инициирует образование тех или иных компартментов. Кроме того, в большинстве ядерных компартментов присутствует некая структурная платформа, роль которой может выполнять как белок (например, РМЛ в РМЛ-тельцах [18] и коиллин в тельцах Кахаля [17]), так и некодирующая РНК (например, РНК NEAT1 в параспеклах [80]).

То обстоятельство, что компартменты внутри клеточного ядра собираются посредством самосборки, не означает, что они не выполняют никаких функций. Внутриядерные компартменты, ассоциированные с теми или иными функциональными процессами, фактически представляют собой реакционные комплексы. Сегрегация ферментов и их субстратов в ограниченном пространстве может обеспечивать оптимальные концентрации тех и других, способствующие эффективному осуществлению биохимических процессов.

* * *

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (№ 14-24-00022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh Sandhu K., Li G., Sung W.K., Ruan Y. Chromatin interaction networks and higher order architectures of eukaryotic genomes // *J. Cell. Biochem.* 2011. Vol. 112. N 9. P. 2218–2221.
2. Ong C.T., Corces V.G. CTCF: an architectural protein bridging genome topology and function // *Nat. Rev. Genet.* 2014. Vol. 15. N 4. P. 234–246.
3. Cavalli G., Misteli T. Functional implications of genome topology // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2013. Vol. 20. N 3. P. 290–299.
4. Cook P.R. The organization of replication and transcription // *Science.* 1999. Vol. 284. N 5421. P. 1790–1795.
5. Papantonis A., Cook P.R. Fixing the model for transcription: the DNA moves, not the polymerase // *Transcr.* 2011. Vol. 2. N 1. P. 41–44.
6. Nakamura H., Morita T., Sato C. Structural organizations of replicon domains during DNA synthetic phase in the mammalian nucleus // *Exp. Cell Res.* 1986. Vol. 165. N 2. P. 291–297.
7. Ma H., Samarabandu J., Devdhar R.S., Acharya R., Cheng P.C., Meng C., Berezney R. Spatial and temporal dynamics of DNA replication sites in mammalian cells // *J. Cell Biol.* 1998. Vol. 143. N 6. P. 1415–1425.
8. Hassan A.B., Cook P.R. Visualization of replication sites in unfixed human cells // *J. Cell Sci.* 1993. Vol. 105. N 2. P. 541–550.
9. Hozak P., Cook P.R., Schofer C., Mosgoller W., Wachtler F. Site of transcription of ribosomal RNA and intranuclear structure in HeLa cells // *J. Cell Sci.* 1994. Vol. 107. N 2. P. 639–648.
10. Bregman D.B., Du L., van der Zee S., Warren S.L. Transcription-dependent redistribution of the large subunit of RNA polymerase II to discrete nuclear domains // *J. Cell Biol.* 1995. Vol. 129. N 2. P. 287–298.
11. Iborra F.J., Pombo A., Jackson D.A., Cook P.R. Active RNA polymerases are localized within discrete transcription “factories” in human nuclei // *J. Cell Sci.* 1996. Vol. 109. N 6. P. 1427–1436.
12. Kolovos P., Knoch T.A., Grosveld F.G., Cook P.R., Papantonis A. Enhancers and silencers: an integrated and simple model for their function // *Epigenetics Chromatin.* 2012. Vol. 5. N 1. P. 1.
13. Papantonis A., Cook P.R. Transcription factories: genome organization and gene regulation // *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. N 11. P. 8683–8705.
14. Sutherland H., Bickmore W.A. Transcription factories: gene expression in unions? // *Nat. Rev. Genet.* 2009. Vol. 10. N 7. P. 457–466.
15. Schoenfelder S., Clay I., Fraser P. The transcriptome interactome: gene expression in 3D // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2010. Vol. 20. N 2. P. 127–133.

16. Schoenfelder S., Sexton T., Chakalova L. et al. Preferential associations between co-regulated genes reveal a transcriptional interactome in erythroid cells // *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42. N 1. P. 53–61.
17. Nizami Z., Deryusheva S., Gall J.G. The Cajal body and histone locus body // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010. Vol. 2. N 7. P. a000653.
18. Lallemand-Breitenbac, V., de The H. PML nuclear bodies // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010. Vol. 2. N 5. P. a000661.
19. Spector D.L., Lamond A.I. Nuclear speckles // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2011. Vol. 3. N 2. P. a000646.
20. Fox A.H., Lamond A.I. Paraspeckles // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010. Vol. 2. N 7. P. a000687.
21. Gerasimova T.I., Byrd K., Corces V.G. A chromatin insulator determines the nuclear localization of DNA // *Mol. Cell.* 2000. Vol. 6. N 5. P. 1025–1035.
22. Pirrotta V., Li H.B. A view of nuclear Polycomb bodies // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2012. Vol. 22. N 2. P. 101–109.
23. Ching R.W., Dellaire G., Eskiw C.H., Bazett-Jones D.P. PML bodies: a meeting place for genomic loci? // *J. Cell Sci.* 2005. Vol. 118. N 5. P. 847–854.
24. Wang J., Shiels C., Sasieni P., Wu P.J., Islam S.A., Freemont P.S., Sheer D. Promyelocytic leukemia nuclear bodies associate with transcriptionally active genomic regions // *J. Cell Biol.* 2004. Vol. 164. N 4. P. 515–526.
25. Brown J.M., Green J., das Neves R.P., Wallace H.A., Smith A.J., Hughes J., Gray N., Taylor S., Wood W.G., Higgs D.R., Iborra F.J., Buckle V.J. Association between active genes occurs at nuclear speckles and is modulated by chromatin environment // *J. Cell Biol.* 2008. Vol. 182. N 6. P. 1083–1097.
26. Szczerbal I., Bridger J.M. Association of adipogenic genes with SC-35 domains during porcine adipogenesis // *Chromosome Res.* 2010. Vol. 18. N 8. P. 887–895.
27. Shopland L.S., Johnson C.V., Byron M., McNeil J., Lawrence J.B. Clustering of multiple specific genes and gene-rich R-bands around SC-35 domains: evidence for local euchromatic neighborhoods // *J. Cell Biol.* 2003. Vol. 162. N 6. P. 981–990.
28. van Driel R., Fransz P.F., Verschure P.J. The eukaryotic genome: a system regulated at different hierarchical levels // *J. Cell Sci.* 2003. Vol. 116. N 20. P. 4067–4075.
29. Schneider R., Grosschedl R. Dynamics and interplay of nuclear architecture, genome organization, and gene expression // *Genes Dev.* 2007. Vol. 21. N 23. P. 3027–3043.
30. Schul W., de Jong L., van Driel R. Nuclear neighbours: the spatial and functional organization of genes and nuclear domains // *J. Cell. Biochem.* 1998. Vol. 70. N 2. P. 159–171.
31. Osborne C.S., Chakalova L., Brown K.E., Carter D., Horton A., Debrand E., Goyenechea B., Mitchell J.A., Lopes S., Reik W., Fraser P. Active genes dynamically colocalize to shared sites of ongoing transcription // *Nat. Genet.* 2004. Vol. 36. N 10. P. 1065–1071.
32. Brown J.M., Leach J., Reittie J.E., Atzberger A., Lee-Prudhoe J., Wood W.G., Higgs D.R., Iborra F.J., Buckle V.J. Coregulated human globin genes are frequently in spatial proximity when active // *J. Cell Biol.* 2006. Vol. 172. N 2. P. 177–187.
33. Dekker J., Rippe K., Dekker M., Kleckner N. Capturing chromosome conformation // *Science.* 2002. Vol. 295. N 5558. P. 1306–1311.
34. Tolhuis B., Palstra R.J., Splinter E., Grosveld F., de Laat W. Looping and interaction between hypersensitive sites in the active beta-globin locus // *Mol. Cell.* 2002. Vol. 10. N 6. P. 1453–1465.
35. de Laat W., Grosveld F. Spatial organization of gene expression: the active chromatin hub // *Chromosome Res.* 2003. Vol. 11. N. P. 447–459.
36. de Laat W., Klous P., Kooren J., Noordermeer D., Palstra R.J., Simonis M., Splinter E., Grosveld F. Three-dimensional organization of gene expression in erythroid cells // *Curr. Top. Dev. Biol.* 2008. Vol. 82. P. 117–139.
37. Ptashne M. How eukaryotic transcriptional activators work // *Nature.* 1988. Vol. 335. N 6192. P. 683–689.
38. Ptashne M., Gann A. Transcriptional activation by recruitment // *Nature.* 1997. Vol. 386. N 6625. P. 569–577.
39. Plank J.L., Dean A. Enhancer function: mechanistic and genome-wide insights come together // *Mol. Cell.* 2014. Vol. 55. N 1. P. 5–14.
40. Belin B.J., Mullins R.D. What we talk about when we talk about nuclear actin // *Nucleus.* 2013. Vol. 4. N 4. P. 291–297.
41. de Lanerolle P. Nuclear actin and myosins at a glance // *J. Cell Sci.* 2012. Vol. 125. N 21. P. 4945–4949.
42. Grosse R., Vartiainen M.K. To be or not to be assembled: progressing into nuclear actin filaments // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2013. Vol. 14. N 11. P. 693–697.
43. Treisman R. Shedding light on nuclear actin dynamics and function // *Trends Biochem. Sci.* 2013. Vol. 38. N 8. P. 376–377.
44. Kowalczyk M.S., Hughes J.R., Garrick D. et al. Intragenic enhancers act as alternative promoters // *Mol. Cell.* 2012. Vol. 45. N 4. P. 447–458.
45. Marques A.C., Hughes J., Graham B., Kowalczyk M.S., Higgs D.R., Ponting C.P. Chromatin signatures at transcriptional start sites separate two equally populated yet distinct classes of intergenic long noncoding RNAs // *Genome Biol.* 2013. Vol. 14. N 11. P. R131.
46. Zirkel A., Papantonis A. Transcription as a force partitioning the eukaryotic genome // *Biol. Chem.* 2014. Vol. 395. N 11. P. 1301–1305.
47. Razin S.V., Gavrilov A.A., Ioudinkova E.S., Iarovaia O.V. Communication of genome regulatory elements in a folded chromosome // *FEBS Lett.* 2013. Vol. 587. N 13. P. 1840–1847.
48. Marshall W.F., Fung J.C., Sedat J.W. Deconstructing the nucleus: global architecture from local interactions // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1997. Vol. 7. N 2. P. 259–263.
49. Marshall W.F., Straight A., Marko J.F., Swedlow J., Dernburg A., Belmont A., Murray A.W., Agard D.A., Sedat J.W. Interphase chromosomes undergo constrained diffusional motion in living cells // *Curr. Biol.* 1997. Vol. 7. N 12. P. 930–939.
50. Pliss A., Malyavantham K.S., Bhattacharya S., Berezney R. Chromatin dynamics in living cells: identification of oscillatory motion // *J. Cell. Physiol.* 2013. Vol. 228. N 3. P. 609–616.
51. Misteli T. Protein dynamics: implications for nuclear architecture and gene expression // *Science.* 2001. Vol. 291. N 5505. P. 843–847.
52. Ioudinkova E.S., Gavrilov A.A., Razin S.V. Folded genome as a platform for the functional compartmentalization of the eukaryotic cell nucleus // *Biopolym. Cell.* 2014. Vol. 30. N 2. P. 83–89.

53. *Phillips-Cremins J.E., Corces V.G.* Chromatin insulators: linking genome organization to cellular function // *Mol. Cell.* 2013. Vol. 50. N 4. P. 461–474.
54. *Nolis I.K., McKay D.J., Mantouvalou E., Lomvardas S., Merika M., Thanos D.* Transcription factors mediate long-range enhancer-promoter interactions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106. N 48. P. 20222–20227.
55. *Hancock R.* Internal organisation of the nucleus: assembly of compartments by macromolecular crowding and the nuclear matrix model // *Biol. Cell.* 2004. Vol. 96. N 8. P. 595–601.
56. *Marenduzzo D., Micheletti C., Cook P.R.* Entropy-driven genome organization // *Biophys. J.* 2006. Vol. 90. N 10. P. 3712–3721.
57. *Marenduzzo D., Finan K., Cook P.R.* The depletion attraction: an underappreciated force driving cellular organization // *J. Cell. Biol.* 2006. Vol. 175. N 5. P. 681–686.
58. *Mitchell J.A., Fraser P.* Transcription factories are nuclear subcompartments that remain in the absence of transcription // *Genes Dev.* 2008. Vol. 22. N 1. P. 20–25.
59. *Razin S.V., Gavrilov A.A., Pichugin A., Lipinski M., Iarovaia O.V., Vassetzky Y.S.* Transcription factories in the context of the nuclear and genome organization // *Nucleic Acids Res.* 2011. Vol. 39. N 21. P. 9085–9092.
60. *Razin S.V., Gavrilov A.A., Yarovaya O.V.* Transcription factories and spatial organization of eukaryotic genomes // *Biochemistry (Mosc.)*. 2010. Vol. 75. N 11. P. 1307–1315.
61. *Kim T.K., Hemberg M., Gray J.M. et al.* Widespread transcription at neuronal activity-regulated enhancers // *Nature.* 2010. Vol. 465. N 7295. P. 182–187.
62. *De Santa F., Barozzi I., Mietton F., Ghisletti S., Polletti S., Tusi B.K., Muller H., Ragoussis J., Wei C.L., Natoli G.* A large fraction of extragenic RNA pol II transcription sites overlap enhancers // *PLoS Biol.* 2010. Vol. 8. N 5. P. e1000384.
63. *Natoli G., Andrau J.C.* Noncoding transcription at enhancers: general principles and functional models // *Annu. Rev. Genet.* 2012. Vol. 46. P. 1–19.
64. *Nagano T., Lubling Y., Stevens T.J., Schoenfelder S., Yaffe E., Dean W., Laue E.D., Tanay A., Fraser P.* Single-cell Hi-C reveals cell-to-cell variability in chromosome structure // *Nature.* 2013. Vol. 502. N 7469. P. 59–64.
65. *Gavrilov A.A., Chetverina H.V., Chermnykh E.S., Razin S.V., Chetverin A.B.* Quantitative analysis of genomic element interactions by molecular colony technique // *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42. N 5. P. e36.
66. *Gavrilov A.A., Golov A.K., Razin S.V.* Actual ligation frequencies in the chromosome conformation capture procedure // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. N 3. P. e60403.
67. *Berezney R., Mortillaro M.J., Ma H., Wei X., Samarabandu J.* The nuclear matrix: a structural milieu for genomic function // *Int. Rev. Cytol.* 1995. Vol. 162. P. 1–12, 12a, 12b, 12c, 12d, 13–65.
68. *Razin S.V., Borunova V.V., Iarovaia O.V., Vassetzky Y.S.* Nuclear matrix and structural and functional compartmentalization of the eucaryotic cell nucleus // *Biochemistry (Mosc.)*. 2014. Vol. 79. N 7. P. 608–618.
69. *Cremer T., Cremer C.* Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells // *Nat. Rev. Genet.* 2001. Vol. 2. N 4. P. 292–301.
70. *Rosa A., Everaers R.* Structure and dynamics of interphase chromosomes // *PLoS Comput. Biol.* 2008. Vol. 4. N 8. P. e1000153.
71. *Tark-Dame M., van Driel R., Heermann D.W.* Chromatin folding — from biology to polymer models and back // *J. Cell Sci.* 2011. Vol. 124. N 6. P. 839–845.
72. *Bolzer A., Kreth G., Solovei I., Koehler D., Saracoglu K., Fauth C., Muller S., Eils R., Cremer C., Speicher M.R., Cremer T.* Three-dimensional maps of all chromosomes in human male fibroblast nuclei and prometaphase rosettes // *PLoS Biol.* 2005. Vol. 3. N 5. P. e157.
73. *Croft J.A., Bridger J.M., Boyle S., Perry P., Teague P., Bickmore W.A.* Differences in the localization and morphology of chromosomes in the human nucleus // *J. Cell Biol.* 1999. Vol. 145. N 6. P. 1119–1131.
74. *Guelen L., Pagie L., Brasset E., Meuleman W., Faza M.B., Talhout W., Eussen B.H., de Klein A., Wessels L., de Laat W., van Steensel B.* Domain organization of human chromosomes revealed by mapping of nuclear lamina interactions // *Nature.* 2008. Vol. 453. N 7197. P. 948–951.
75. *van Koningsbruggen S., Gierlinski M., Schofield P., Martin D., Barton G.J., Ariyurek Y., den Dunnen J.T., Lamond A.I.* High-resolution whole-genome sequencing reveals that specific chromatin domains from most human chromosomes associate with nucleoli // *Mol. Biol. Cell.* 2010. Vol. 21. N 21. P. 3735–3748.
76. *Cremer T., Cremer M.* Chromosome territories // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2010. Vol. 2. N 3. P. a003889.
77. *Dai J., Han Y., Xu B., Li Y., Liu J., Zhao Y., Zhang F.* Ultrastructural changes of nucleoli in common wheat induced by actinomycin D // *Biotech Histochem.* 2005. Vol. 80. N 5–6. P. 223–225.
78. *Turner A.J., Knox A.A., Watkins N.J.* Nucleolar disruption leads to the spatial separation of key 18S rRNA processing factors // *RNA Biol.* 2012. Vol. 9. N 2. P. 175–186.
79. *Hancock R.* The crowded nucleus // *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2014. Vol. 307. P. 15–26.
80. *Mao Y.S., Sunwoo H., Zhang B., Spector D.L.* Direct visualization of the co-transcriptional assembly of a nuclear body by noncoding RNAs // *Nat. Cell. Biol.* 2011. Vol. 13. N 1. P. 95–101.

Поступила в редакцию
01.10.2014

ORGANIZATION OF FUNCTIONAL PROCESSES IN THE CELL NUCLEUS: THE ORDER EMERGING OUT OF DISORDER

S.V. Razin, A.A. Gavrilov

This review analyses the current views on the spatial organization of the eukaryotic genome and functional compartmentalization of the eukaryotic cell nucleus. The idea that folded genome con-

stitutes a platform for the compartmentalization of the cell nucleus is considered and justified. Different mechanisms of mutual positioning of remote genomic elements and mechanisms directing assembly of functional compartments within the cell nucleus are discussed. In particular, the role of the depletion attraction force originating under conditions of macromolecular crowding is highlighted. In the last section of the review the model is discussed that postulate a crucial role of stochastic processes in establishing of the so-called functional architecture of the eukaryotic genome as well as in assembly of functional nuclear compartments.

Key words: *spatial organization of the genome, chromosome territories, chromatin, enhancer-promoter communication, transcription factories, compartments of the cell nucleus, macromolecular crowding, self-organization, review.*

Сведения об авторах

Разин Сергей Владимирович — докт. биол. наук, проф., зав. кафедрой молекулярной биологии биологического факультета МГУ, зав. лабораторией структурно-функциональной организации хромосом Института биологии гена РАН. Тел.: 8-499-135-30-92; e-mail: sergey.v.razin@usa.net

Гаврилов Алексей Александрович — канд. биол. наук, руководитель группы пространственной организации генома Института биологии гена РАН. Тел.: 8-499-135-97-87; e-mail: aleksey.gavrilov@mail.ru