

УДК 576.315

КОМПАРТИМЕНТАЛИЗАЦИЯ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА И ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНОМА

© 2015 г. А. А. Гаврилов^{1*}, С. В. Разин^{1,2}

¹Институт биологии гена Российской академии наук, Москва 119334

²Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Москва 119992

Поступила в редакцию и принята к печати 08.07.2014 г.

Ядро эукариотической клетки — одна из наиболее сложно устроенных органелл. Несмотря на отсутствие мембран, ядерное пространство разделено на множество компартментов, в которых происходят различные процессы, связанные с активностью генома. К важнейшим ядерным компартментам относятся ядрышки, ядерные спеклы, PML-тельца, тельца Кахаля, тельца гистоновых локусов, Polycomb-тельца, инсуляторные тельца, транскрипционные и репликационные фабрики. Структурной основой для ядерной компартиментализации служит сама геномная ДНК, занимающая большую часть ядерного пространства. Ядерные компартменты, в свою очередь, направляют пути укладки хромосом, предоставляя площадку для пространственного взаимодействия индивидуальных геномных локусов. В настоящем обзоре мы обсудим общие принципы пространственной организации интерфазных хромосом, сконцентрировав внимание на вопросах хромосомных территорий и хроматиновых доменов, а также рассмотрим структуру и функции важнейших ядерных компартментов. Мы покажем, что функциональная компартиментализация клеточного ядра тесно связана с пространственной организацией генома, и что подобная форма организации высоко динамична и базируется на стохастических процессах.

Ключевые слова: ядерные компартменты, пространственная организация генома, топологически-ассоциированные домены, ламино-ассоциированные домены, ядрышко-ассоциированные домены, хромосомные территории, репликационные фабрики, транскрипционные фабрики, Polycomb-тельца, инсуляторные тельца, PML-тельца, тельца Кахаля, тельца гистоновых локусов, ядерные спеклы.

COMPARTMENTALIZATION OF THE CELL NUCLEUS AND SPATIAL ORGANIZATION OF THE GENOME, by A. A. Gavrillov^{1*}, S. V. Razin^{1,2} (¹Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119 334 Russia; ²Biology Department, Moscow State University, Moscow, 119992 Russia; *e-mail: aleksey.gavrillov@mail.ru). The eukaryotic cell nucleus is one of the most complex cell organelles. Despite the absence of membranes, the nuclear space is divided into numerous compartments where different processes involved in the genome activity take place. The most important nuclear compartments include nucleoli, nuclear speckles, PML bodies, Cajal bodies, histone locus bodies, Polycomb bodies, insulator bodies, transcription and replication factories. The structural basis for the nuclear compartmentalization is provided by genomic DNA that occupies most of the nuclear volume. Nuclear compartments, in turn, guide the chromosome folding by providing a platform for the spatial interaction of individual genomic loci. In this review, we discuss fundamental principles of higher order genome organization with a focus on chromosome territories and chromosome domains, as well as consider the structure and function of the key nuclear compartments. We show that the functional compartmentalization of the cell nucleus and genome spatial organization are tightly interconnected, and that this form of organization is highly dynamic and is based on stochastic processes.

Keywords: nuclear compartments, genome spatial organization, topologically associated domains, lamina associated domains, nucleolus associated domains, chromosome territories, replication factories, transcription factories, Polycomb bodies, insulator bodies, PML bodies, Cajal bodies, histone locus bodies, nuclear speckles.

DOI: 10.7868/S0026898415010036

Принятые сокращения: мякРНК — малые ядрышковые РНК; мяРНК — малые ядерные РНК; РНП — рибонуклеопротеид; FISH (fluorescence *in situ* hybridization) — флуоресцентная *in situ* гибридизация; HiC (high-throughput chromosome conformation capture) — высокопроизводительная фиксация конформации хромосомы; SINE (short interspersed element) — короткие перемежающиеся повторы.

* Эл. почта: aleksey.gavrillov@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Ядерный компартмент можно определить как место в клеточном ядре, где концентрируется определенный набор макромолекул. Ядерные компартменты часто отождествляют с так называемыми ядерными тельцами — функционально зависимыми агрегатами макромолекул, вовлеченными в различные процессы, происходящие в клеточном ядре [1–4]. Наиболее узнаваемый компартмент этого типа — ядрышко (рис. 1а). Другие компартменты включают в себя следующие типы (но не ограничиваются ими): околядрышковый компартмент, тельца Кахаля, PML (ND10)-тельца, тельца гистоновых локусов, спеклы, транскрипционные и репликационные фабрики (рис. 1). Большинство этих компартментов впервые обнаружили с помощью световой и электронной микроскопии. Так, тельца сплайсинга, которые могут быть выявлены путем окрашивания малых ядерных РНК (мяРНК) и белков, вовлеченных в сборку сплайсосомы (например, SC35), впервые описали как гранулы в межхроматиновом пространстве, видимые в электронный микроскоп. Схожим образом с помощью световой микроскопии в нейронах позвоночных животных были визуализированы тельца Кахаля. Развитие техники иммуноокрашивания параллельно с идентификацией белков, входящих в состав ядерных телец, позволило осуществлять быструю визуализацию ядерных телец с их последующим анализом с помощью конфокальной микроскопии.

Долгое время ядерные тельца изучали независимо от пространственной организации интерфазных хромосом. Между тем, всегда было известно, что геномная ДНК участвует в биогенезе многих ядерных компартментов. К примеру, ядрышки формируются вокруг транскрибирующихся генов рРНК. Многие ядерные компартменты собираются вокруг определенных геномных локусов, например тельца гистоновых локусов, а также транскрипционные и репликационные фабрики. Даже если геномная ДНК не вовлечена непосредственно в сборку ядерных компартментов (как в случае спеклов, параспеклов, PML-телец и некоторых других компартментов), она по-прежнему играет весомую роль в позиционировании этих компартментов, поскольку ядерное пространство заполнено хроматином, в то время как указанные компартменты локализованы в свободных от хроматина участках. Таким образом, можно утверждать, что геном, упакованный в пространстве ядра, составляет основу ядерной компартментализации, которая, в свою очередь, прямо связана с активностью генома [5–8]. Кроме того, следует отметить, что некоторые хроматиновые структуры также нередко причисляют к ядерным компартментам, например кластеры центрального гетерохроматина (хромоцентры), периламеллярный (периферический) и околяд-

рышковый слой (рис. 1б) [9], Polysomb-тельца и некоторые другие компартменты. Наконец, пространство, занятое хроматином, и так называемый межхроматиновый домен (рис. 1в) [10, 11] тоже представляют собой вполне определенные пространственные компартменты, хотя и не соответствуют определению ядерного компартмента, данному в начале.

В настоящем обзоре мы рассмотрим в деталях взаимозависимость между генной активностью, пространственной организацией хромосом и функциональной компартментализацией клеточного ядра.

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ГЕНОМА

Общие принципы укладки хромосом, хроматиновые домены

В эукариотических клетках очень длинная нить ДНК (гаплоидный набор хромосом человека содержит около 2 м ДНК) упакована в сравнительно небольшом объеме клеточного ядра, обычно диаметром около 10 мкм. Несмотря на многократную компактизацию, ДНК остается доступной для таких процессов, как транскрипция и репликация. Механизмы упаковки ДНК в хроматин вот уже 40 лет составляют предмет интенсивных научных исследований. Считается, что ДНК компактизуется на нескольких иерархических уровнях, первый из которых — наматывание ДНК на октамер гистонов с образованием нуклеосом [12]. Предполагается, что нуклеосомная цепь сворачивается далее в так называемую 30 нм фибриллу, которая формирует дополнительные петли или другие суперскрученные структуры. Из всех этих структур детально охарактеризована только нуклеосомная частица [13]. Структура 30 нм фибриллы остается неясной [14], и само существование этой фибриллы в живых клетках ставится под сомнение рядом авторов [15–19]. Что касается высших уровней упаковки хроматина, то имеющиеся экспериментальные данные настолько противоречивы, что построение интегрированной картины пространственной организации генома не представляется возможным [19–21].

Принципиальная сложность долгое время заключалась в недостатке экспериментальных подходов, позволяющих изучать укладку нити ДНК в интактном ядре. Появление метода фиксации конформации хромосомы (Chromosome Conformation Capture, 3C) [22], основанного на принципе *in situ* лигирования близко расположенных фрагментов ДНК [23], и развитие полногеномных подходов на основе метода 3C (в частности, HiC) [24, 25] позволили существенно продвинуться в решении вопросов, связанных с пространственной организацией генома. Кроме опи-

сания многочисленных примеров пространственного взаимодействия между удаленными регуляторными элементами, такими как промоторы, энхансеры и инсультаторы [26–30], по результатам HiC-анализа была предложена модель глобулярной организации генома [17]. Согласно этой модели геном подразделяется на топологически изолированные глобулярные домены, именуемые топологически ассоциированными доменами (topologically associated domains, TAD), или просто топологическими доменами (рис. 1а). Эти домены имеют средний размер около 1 млн.п.н. в клетках человека и мыши [31] и 100 т.п.н. в клетках дрозофилы [32]. Участки генома, расположенные в пределах одного топологического домена, контактируют друг с другом более часто, чем участки из разных доменов. Разбиение генома на домены консервативно в клетках разного типа одного организма и даже у организмов родственного таксона, таких как человек и мышь [31]. Это свидетельствует о том, что геномные элементы и механизмы, ответственные за поддержание высших уровней упаковки хроматина, могут быть относительно эволюционно древними. Между тем топологические домены утрачиваются во время митоза и вновь восстанавливаются в интерфазе [33], что подразумевает наличие особых эпигенетических механизмов, ответственных за воспроизведение крупномасштабной пространственной организации генома в индивидуальных хромосомах и в клеточном ядре в целом в ряду поколений. Позиции топологических доменов хорошо коррелируют с позициями доменов распределения активных и репрессивных модификаций гистонов, а также ламинассоциированных доменов (lamina associated domains, LAD; см. далее). Однако стабильность топологических доменов в клетках, отличающихся по паттерну экспрессии генов и модификаций гистонов (эмбриональные стволовые клетки, клетки мозга и фибробласты), предполагает, что структуру доменов определяют не транскрипция или модификация гистонов, а некие внутренние свойства, заложенные, возможно, в нуклеотидной последовательности ДНК, например сайты связывания универсальных белковых факторов [34]. Некоторые различия в HiC-взаимодействиях в клетках различного типа все-таки детектируются, и обычно они относятся к дифференциально регулируемым генам. Интересно, что такие факультативные взаимодействия обычно реализуются в пределах одного топологического домена.

С целью выяснить, что определяет границы топологических доменов, их позиции были наложены на профили распределения инсультаторных белков и других эпигенетических маркеров. У дрозофилы границы доменов оказались обогащены участками гиперчувствительности к ДНКазе и сайтами связывания инсультаторных белков CP190 и Chromator, известными своей функцией в орга-

низации структуры хромосом [32]. В клетках млекопитающих границы топологических доменов были обогащены промоторами генов домашнего хозяйства и сайтами связывания белка CTCF. Однако только небольшая фракция сайтов CTCF ассоциирована с границами доменов. В число других геномных элементов, встречающихся на границах доменов, входят гены tРНК и повторы семейства SINE, которые также могут быть связаны с инсультаторной функцией [35, 36]. Следует отметить, однако, что структура топологических доменов могла бы задаваться не только и, возможно, не столько специфическими граничными элементами, сколько внутренними взаимодействиями участков домена между собой. Именно эти взаимодействия, на наш взгляд, могут играть ключевую роль в организации и поддержании структуры топологических доменов, тогда как границы доменов могут задаваться пассивно и не нести структурной функции. В этой связи пространственное взаимодействие участков начала репликации ДНК или расположенных поблизости промоторов генов домашнего хозяйства могло бы рассматриваться в качестве возможной детерминанты пространственной организации топологических доменов.

Еще один класс хроматиновых доменов формируют геномные регионы, взаимодействующие с относительно стабильными ядерными структурами. В частности, в закреплении хроматиновых доменов принимает участие ядерная ламина (рис. 1д). Ядерная ламина покрывает нуклеоплазматическую часть внутренней ядерной мембраны (рис. 1е) и состоит из белков ламинов, которые формируют длинные полимерные структуры [37, 38]. Карты взаимодействия генома с ядерной ламиной предоставляют информацию об общей пространственной организации интерфазных хромосом. С использованием технологии DamID в клетках млекопитающих идентифицировано около 1300 ламинассоциированных доменов, контактирующих с ламинем В1 [39]. Эти довольно протяженные домены покрывают суммарно около 40% генома, а их длина варьирует от 100 т.п.н. до 10 млн.п.н. (средний размер 0.5 млн.п.н.) (рис. 1ж). Контакты с ядерной ламиной в части своей тканеспецифичны [40]. Доменный характер взаимодействий с ядерной ламиной наблюдается также у мух и червей [41–43]. Большинство генов, локализованных в ламинассоциированных доменах, транскрипционно неактивны, что свидетельствует о том, что ядерная ламина — это репрессивная зона ядра [39–43]. Действительно, искусственное закрепление локуса на ядерной ламины или внутренней ядерной мембране приводит к снижению его транскрипционной активности [44, 45], хотя не во всех случаях [46].

Механизмы, обеспечивающие направление протяженных областей ДНК на ядерную ламину и удержание на ней, остаются плохо изучен-

ными. Возможно, определенную роль здесь играют ассоциированные с ядерной ламиной ДНК-связывающие белки, узнающие специфические нуклеотидные последовательности. В недавнем исследовании, проведенном на клетках человека, было показано, что повторы типа (GA)_n могут направлять определенные ламиноассоциированные домены к ядерной ламине [47]. Однако систематический анализ в масштабе всего генома не выявил обогащения (GA)_n-повторами ламино-ассоциированных доменов [39], свидетельствуя о неуниверсальном механизме закрепления с использованием этих повторов. У млекопитающих конститутивные ламиноассоциированные домены (т.е. инвариантные в клетках различного типа) характеризуются высокой степенью перекрытия с А/Т-богатыми изохорами [48], что указывает на возможную роль А/Т-богатых участков ДНК в закреплении сегментов генома на ядерной ламине. На модели *Caenorhabditis elegans* было показано, что гистон-метилтрансферазы MET-2 и SET-25, осуществляющие метилирование 9-го остатка лизина гистона H3, кооперативно обеспечивают периферическую локализацию и сайленсинг транскрипционных повторов [49]. Нокаут генов обоих ферментов привел к частичной утрате контактов с ядерной ламиной в масштабе всего генома. Таким образом, взаимодействие участков генома с ядерной ламиной может направляться как специфическими последовательностями ДНК, так и хроматиновыми модификациями.

Ядрышко также представляет собой платформу для пространственной организации генома. Две группы исследователей проанализировали фракцию ДНК, которую можно выделить в составе ядрышек при их очистке [50, 51]. Кроме ожидаемых локусов генов рРНК, в этой фракции были обнаружены участки практически всех хромосом. Эти участки, названные ядрышко-ассоциированными доменами (nucleolus-associated domains, NAD) (рис. 1з), преимущественно содержат репрессированные гены и обогащены репрессивными хроматиновыми модификациями, в частности триметилированием гистона H3 по Lys9. Неожиданным оказалось существенное перекрытие ламино- и ядрышко-ассоциированных доменов [50, 51], хотя результаты проведенного к настоящему времени сравнительного анализа основаны на данных для клеток различного типа. Возможно, ламино- и ядрышко-ассоциированные домены состоят, по крайней мере частично, из одного типа репрессированного хроматина, который распределяется более или менее случайным образом между ламиной и ядрышком. Эта модель подкрепляется данными микроскопии, показывающими, что некоторые участки хромосом, ассоциированные с ядрышком в материнской клетке, могут перемещаться на периферию ядра в дочерних клетках после митоза [51, 52].

Полногеномные методологии предоставляют возможность всестороннего исследования компартиментализации генома — от анализа линейного распределения белков вдоль хромосом до построения трехмерных моделей отдельных геномных доменов и целых геномов. Необходимо, однако, отметить, что доступные в настоящее время техники картирования оперируют с тысячами и миллионами клеток и на выходе дают усредненную картину по клеточной популяции. Большинство микроскопических исследований и, косвенно, данные HiC-анализа свидетельствуют о том, что специфические удаленные взаимодействия происходят только в небольшой доле клеток в данный момент времени [17, 53, 54]. Наше понимание природы хроматиновых доменов, таким образом, должно быть размыто подобной усредненной картиной. К примеру, покрывает ли белок соответствующий хроматиновый домен в каждой клетке, представленной в популяции, или только в доле клеток? В отдельной клетке — покрывает ли белок домен целиком или только частично? В своем недавнем исследовании Фразер и соавт. [55] разработали модифицированный протокол HiC, позволяющий получать информацию о пространственных взаимодействиях в единичных клетках. С использованием этого протокола показано, что отдельные хромосомы имеют сходную доменную организацию в мегабазном масштабе, тогда как хромосомные структуры более высокого порядка демонстрируют межклеточные вариации.

Хромосомные территории

Хотя компактные митотические хромосомы были описаны еще в 1882 году, однако вплоть до конца XX века оставалось неясным, что они представляют из себя в интерфазе. Первые наблюдения, показавшие, что интерфазные хромосомы не являются в полной мере декомпактизованными в пространстве ядра, были сделаны Кремером и соавт. [56, 57], которые установили, что облучение ограниченной области ядра ультрафиолетовым лазером приводит к повреждению небольшого числа хромосом (повреждения выявлялись на уровне последующего митоза). Большинство хромосом оставались интактными, свидетельствуя о том, что в интерфазе каждая хромосома занимает ограниченную часть ядерного пространства. Такая интерпретация была полностью подтверждена в выполненных в той же лаборатории экспериментах по окрашиванию индивидуальных хромосом хромосомоспецифичными пробами [58–60]. Оказалось, что интерфазные хромосомы занимают компактные и, в первом приближении, неперекрывающиеся области ядра, разделенные участками, обедненными хроматином или даже свободными от него. В совокупности эти регионы были назва-

ны межхроматиновым доменом (рис. 1а), тогда как области, занятые индивидуальными хромосомами — хромосомными территориями (рис. 1в) [60]. В дальнейшем эти наблюдения были подтверждены и дополнены [61–64]. Взаимное расположение индивидуальных хромосомных территорий внутри ядра стало предметом интенсивного изучения. Однако простого правила, описывающего позиционирование хромосомных территорий в ядерном пространстве, вывести не удалось, за исключением того, что богатые генами хромосомы тяготеют к центру ядра, а бедные — к ядерной периферии [60, 61]. Примечательно, что расположение отдельно взятой хромосомы относительно центра ядра существенно различается в индивидуальных клетках. Хотя положение хромосомы в ядре обычно выражается средним расстоянием от центра хромосомной территории до центра ядра, следует понимать, что отклонение от этого среднего весьма значительно [65].

Отдельные хромосомные территории характеризуются полярным распределением богатых и бедных генами сегментов внутри них: богатые генами участки располагаются ближе к центру ядра, обедненные — ближе к его периферии [66, 67]. Межхроматиновый домен, как предполагали, служит для транспорта продуктов транскрипции из ядра в цитоплазму и обратного транспорта “строительных блоков” для транскрипции, репликации и других процессов, связанных с функционированием генома. В соответствии с этой моделью ожидалось, что активные гены должны занимать позиции ближе к поверхности хромосомных территорий. Однако это предположение не получило экспериментального подтверждения [66, 68–70], за исключением обнаружения того, что определенные активно транскрибируемые гены выпетливаются за пределы своей хромосомной территории в межхроматиновый домен [71–73]. В то же время было показано, что хромосомные территории имеют губкоподобную структуру с межхроматиновым доменом, пронизывающим внутреннее пространство хромосомных территорий (рис. 1) [69, 74]. Формирование такой структуры должно быть возможным благодаря организации хромосомных территорий в серию соединенных ~1 млн п.н. глобулярных доменов, погруженных в межхроматиновый домен [10, 11, 74–76]. Подобные глобулярные домены, вероятно, соответствуют фокусам репликации [75, 77, 78] и топологически-ассоциированным доменам, идентифицированным в экспериментах по HiC-анализу (рис. 1г; см. раздел “Общие принципы укладки хромосом, хроматиновые домены”). Транскрипция, предположительно, осуществляется в околохроматиновом пространстве на границе конденсированных хроматиновых доменов [70, 79]. На основании имеющихся данных [70] сложно судить о том, рассредоточены ли транскрибирующиеся гены по

всей поверхности конденсированных хроматиновых доменов или сконцентрированы в определенных областях околохроматинового пространства (таких, например, как участки, разграничивающие топологически-ассоциированные домены).

Механизмы, поддерживающие организацию интерфазных хромосом в виде хромосомных территорий, плохо изучены. Поначалу предполагалось, что силы электростатического отталкивания, действующие между отрицательно заряженными поверхностями хромосом, обеспечивают существование межхроматинового домена [60]. Не ясно, однако, почему те же силы не “разрывают” хромосомную территорию изнутри, ведь она построена из отрицательно заряженных субъединиц. Выдвигалось предположение о том, что организация хромосом в форме хромосомных территорий поддерживается филаментным ядерным скелетом (ядерным матриксом) [80, 81]. Однако убедительных доказательств в пользу существования подобной скелетной структуры в живых клетках до сих пор не получено [82]. Компьютерное моделирование показывает, что многие свойства хромосомных территорий можно объяснить с точки зрения динамики обычных полимеров, в частности, броуновского движения и сегрегации несвязанных полимерных цепей вследствие топологических ограничений [83]. Модель укладки хроматиновой фибриллы в серию случайных хроматиновых петель объясняет не только сегрегацию хромосомных территорий, но и тот экспериментальный факт, что расстояние между парой FISH-проб не зависит от геномного расстояния между этими пробами, если это расстояние превышает 10 млн п.н. [84, 85]. Учитывая, что параметры петель (их размер и плотность) могут различаться в богатых и бедных генами областях генома, можно представить, почему богатые и бедные генами хромосомы (плечи хромосом) имеют разную форму [86].

Неотъемлемое свойство “территориальной” организации хромосом — динамичность этой организации. Прижизненное окрашивание клеток показало, что хромосомные территории, равно как и отдельные домены внутри хромосомных территорий, непрерывно движутся [87–91]. В соответствии с этими наблюдениями анализ пространственной конфигурации индивидуальных хромосом в единичных клетках выявил значительную вариабельность этой конфигурации от клетки к клетке [55].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЯДЕРНЫЕ КОМПАРТМЕНТЫ

Ядерные компартменты, несомненно, являются “горячей темой” в изучении эукариотического генома и его активностей. Устройство ядерных компартментов и их функциональная роль рас-

смотрены в недавних обзорах [4, 92–95]. Представление еще одного обзора на эту тему не было нашей целью. Мы сосредоточимся на обсуждении возможной роли ядерных компартментов в поддержании фолдинга хромосом и, наоборот, роли хроматинового фолдинга в позиционировании ядерных компартментов. С этой точки зрения все ядерные компартменты уместно подразделить на две категории: содержащие ДНК в своем составе и непосредственно связанные с метаболизмом ДНК; и функционально не связанные с метаболизмом ДНК, но способные формироваться вблизи некоторых геномных локусов (как, например, тельца гистоновых локусов) или привлекать некоторые геномные локусы (как тельца Кахалья и спеклы).

Ядерные компартменты (тельца), связанные с метаболизмом ДНК

Репликационные фабрики. Удивительно, но о репликационных фабриках известно довольно мало. Твердо установлено, что на всех стадиях S-фазы репликация протекает в счетном числе “пятнышек” в ядре, названных фокусами репликации [75, 96–99]. В начале S-фазы число одновременно работающих фабрик репликации достигает ~1500 [100]. Эксперименты по импульсному мечению показывают, что репликационные вилки концентрируются в центре репликационных фокусов [101]. Создается впечатление, что реплицирующаяся ДНК “протаскивается” через иммобилизованные (неподвижные) репликационные комплексы: импульсно меченная ДНК постепенно смещается на периферию фокусов репликации [101–103]. Прослеживается параллель между фокусами репликации, глобулярными доменами, визуализированными в интерфазных хромосомах, и топологически ассоциированными доменами [75, 77, 78, 104–106]. Показано, что фокусы репликации – это стабильные структурные единицы интерфазных хромосом, сохраняющиеся в ряду последовательных клеточных делений [107, 108]. П. Кук и соавт. [109] представили работу по визуализации репликационных фабрик в ядрах после удаления хроматина, выполненную с применением электронной микроскопии. Было установлено, что фабрики включают ~40 репликационных вилок и представляют собой плотные тельца диаметром 100–300 нм [109–111]. Размер репликационных фабрик увеличивался по ходу S-фазы [110, 111]. Хотя эти наблюдения опубликовали более 20 лет назад, они ни разу не были повторены в независимых исследованиях, и не ясно, сохраняются ли эти фабрики (кластеры репликационных комплексов) в отсутствие репликации. Какова бы ни была структура репликационных фабрик, ясно, что каждый фокус репликации – это хромосомный домен, содержащий несколько репликонов. Вероятно, ре-

пликоны располагаются близко друг другу в линейной последовательности ДНК. Поэтому маловероятно, что репликационные фабрики участвуют в создании “ландшафта” интерфазной хромосомы посредством установления дальних контактов между участками генома, расположенными на значительном расстоянии друг от друга (более 1 млн.п.н.).

Транскрипционные фабрики. Подобно репликации транскрипция происходит в ограниченном числе мест в ядре, о чем свидетельствует расположение фосфорилированной (активной) формы РНК-полимеразы II и меченых нуклеотидов, инкорпорированных в новосинтезированную РНК в виде фокусов [112–115]. Число этих мест заметно меньше числа генов, транскрибирующихся в каждый момент времени, поэтому предположили, что каждая фабрика вмещает и осуществляет скоординированную транскрипцию одновременно нескольких генов. Все три типа эукариотической РНК-полимеразы организованы в отдельные транскрипционные фабрики [116–119]. Рибосомные гены транскрибируются в ядрышках, в которых РНК-полимераза I и ее кофакторы кластеризуются в небольших (200–500 нм) фибриллярных центрах. В ходе транскрипции рДНК скользит по поверхности фибриллярных центров, в то время как новосинтезированные транскрипты высвобождаются в прилегающий плотный фибриллярный компонент [116]. Транскрипционные фабрики, несущие РНК-полимеразу II, представляют особый интерес для настоящего обзора. По данным иммуноэлектронной микроскопии средний размер этих фабрик равен ~70–80 нм [118], каждая из них содержит до 30 молекул элонгирующей РНК-полимеразы II и новосинтезированных транскриптов [118, 120]. Согласно другим авторам [121], на фабрику приходится в среднем по восемь полимераз. При этом перемещение гена к существующим транскрипционным фабрикам считается важным этапом в активации транскрипции; эта стадия может контролироваться особыми регуляторными системами [114, 122–126]. Однако природа регуляторных механизмов остается неясной. Предполагается, что тканеспецифичные гены транскрибируются в составе специализированных фабрик, содержащих необходимые тканеспецифичные факторы транскрипции [127–129]. Тем не менее, экспериментальные данные не вполне укладываются в модель специализированных транскрипционных фабрик. Например, в эритроидных клетках выявлена предпочтительная ассоциация эритроидспецифичных генов в фабриках, содержащих фактор транскрипции EKLF [54], но данная закономерность выполнялась только для пар эритроидспецифичных генов. Не обнаружено предпочтительной ассоциации более двух эритроидспецифичных генов в одной транскрипционной фабрике [54]. Принимая во внимание,

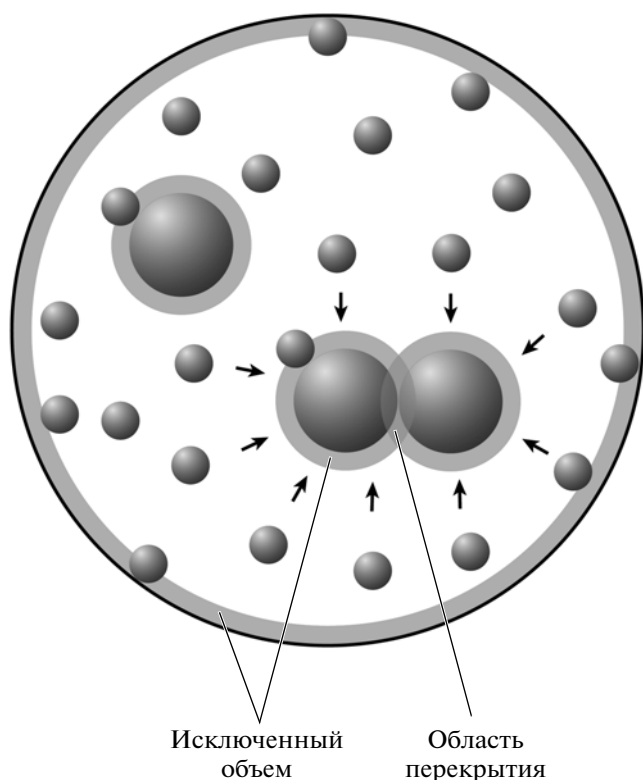


Рис. 2. Агрегация крупных молекулярных комплексов в условиях макромолекулярного скопления. В высококонцентрированных растворах макромолекул, стохастически двигающиеся мелкие молекулы (маленькие сферы) непрерывно “бомбардируют” крупные комплексы (большие сферы), способствуя агрегации последних с образованием еще более крупных комплексов. Это создает дополнительный объем для движения мелких молекул.

что транскрипционная фабрика содержит до 30 молекул элонгирующей РНК-полимеразы II и ассоциированные транскрипты [118, 120], можно предположить, что так называемые специализированные транскрипционные фабрики заняты по большей части транскрибируемыми генами домашнего хозяйства. Хотя, возможно, и существует некоторая предпочтительность в ассоциации с данной фабрикой разнообразных генов, транскрибирующихся при участии одного и того же набора факторов транскрипции [54, 130], фактор пространственной близости в ядерном пространстве играет более важную роль в определении того, какие гены окажутся в общей транскрипционной фабрике [131]. В этой связи уместно отметить, что уровень ассоциации в транскрипционных фабриках генов, лежащих на одной хромосоме и особенно на одном ее плече, заметно выше, чем у генов, расположенных на разных хромосомах, независимо от их тканевой специфичности [54, 122, 130]. Вероятность того, что гены будут локализоваться в общей транскрипционной фабрике, по всей видимости, определяется их ядерной пози-

цией и некоторыми свойствами хроматиновой фибриллы (более подробно см. [115]). Ситуация, когда гены с разных хромосом проявляют повышенную частоту колокализации, представляет скорее исключение из правила. Она зависит, вероятно, от специфической пространственной архитектуры хромосомных территорий в клетках данного типа [123]. Хотя некоторые результаты свидетельствуют в пользу того, что транскрипционные фабрики существуют в отсутствие транскрипции [121], их трудно назвать убедительными. Действительно, условия подавления транскрипции, использованные в указанной работе, не обеспечивают диссоциации элонгирующих комплексов РНК-полимеразы II. Вполне возможно, что уже собранные преинициаторные или элонгирующие комплексы РНК-полимеразы II удерживаются вместе под воздействием сил, возникающих в условиях макромолекулярного скопления (рис. 2; обсуждено в разделе “Взаимосвязь между компартиментализацией ядра и фолдингом хромосом”) [132, 133]. Этот контакт возможен до тех пор, пока крупные белковые комплексы не распадутся [115].

Polysomb-тельца. Polysomb-тельца — репрессивные ядерные компартменты, иногда называемые “репрессивными хабами” (repressive hubs), наиболее хорошо изучены на модели дрозофилы (рис. 1к) [134]. Хотя термин Polysomb-тельца широко используется, попытки визуализировать эти тельца с помощью коррелятивной свето-электронной микроскопии не увенчались успехом [135]. Комплексы белков Polysomb, сконцентрированные в ограниченной области ядерного пространства, могут быть визуализированы с помощью иммунофлуоресценции, однако они не выглядят как отдельные ядерные тельца, скорее, как части обособленного гетерохроматина. Часто Polysomb-тельца рассматриваются как агрегаты репрессивных комплексов белков Polysomb, связанных с ДНК [136, 137]. Однако недавние исследования, проведенные в лабораториях В. Пиротты и Д. Кавалли, свидетельствуют о том, что ассоциации ДНК с комплексами Polysomb недостаточно для привлечения соответствующих геномных участков к Polysomb-тельцам [138, 139]. Существенную роль в этом процессе играют инсуляторы и, особенно, ассоциированный с этими геномными элементами белок CTCF [138–140]. Напротив, линейный порядок генов, связанных с белками Polysomb, способен сам по себе формировать Polysomb-тельца [138, 139]. Как и при взаимодействии между удаленными регуляторными элементами генома, организация хромосом в форме хромосомных территорий накладывает определенные ограничения на пространственное взаимодействие между мишенями белков Polysomb. Это взаимодействие преимущественно происходит между участками ДНК, расположенными в пределах одного

хромосомного плеча [141]. Необходимо отметить, что Polysomb-тельца — образования крайне динамичные. Характер генных контактов в Polysomb-тельцах отличается от клетки к клетке [138, 142]. Скорость обмена белков Polysomb в хроматине, в частности, во фракции, представленной в Polysomb-тельцах, очень высока [143, 144]. Таким образом, наличие Polysomb-телец в данном ядре или данной области ядерного пространства контролируется динамическим равновесием между процессами сборки и разборки этого ядерного компартмента.

Инсуляторные тельца. Некоторые важные для функционирования инсуляторов белки дрозофилы скапливаются в ядре в виде фокусов [145]. Именно эти фокусы называют инсуляторными тельцами (рис. 1л) [146]. Хотя подобное распределение инсуляторных белков описано в работах многих научных коллективов [147–149], его функциональное значение остается неясным. Ранее полагали, что ассоциация инсуляторов (т.е. комплексов инсуляторных белков с соответствующими участками ДНК) в инсуляторных тельцах прямо связана с функцией этих регуляторных элементов генома [147, 150]. Однако впоследствии установили, что сборка инсуляторных телец несущественна для функционирования инсуляторов [151]. Предполагается, что инсуляторные тельца представляют собой “депо” для хранения инсуляторных белков в ядре [151].

Ядерные компартменты (тельца), не связанные с метаболизмом ДНК

Сложно сказать, сколько функциональных компартментов, в состав которых не входит ДНК, существует в ядре. В действительности многие ядерные белки имеют “фокусное” (т.е. негетерогенное) распределение в ядре, по крайней мере, в некоторых типах клеток [152–155]. Однако наиболее важные компартменты (PML-тельца, тельца Кахаля, спеклы и некоторые другие) достаточно крупные, они были идентифицированы с помощью оптической и электронной микроскопии задолго до появления методов иммуноокрашивания (подробно рассмотрено в [2, 4, 93]). Эти компартменты локализованы в межхроматиновом домене [10, 74, 156], многие из них вовлечены в метаболизм первичных транскриптов (сплайсинг, процессинг концов, посттранскрипционные модификации РНК, сборка ядерных РНП-частиц и др.). Интересно, что большинство из этих компартментов может содержать различный набор белков и отличается мультифункциональностью, т.е. способностью проявлять ферментативную активность, характерную для различных, зачастую несвязанных процессов [4]. Многие белки, концентрирующиеся в различных ядерных компартментах, важны для выживания клеток, однако

необходимость в формировании скоплений этих белков для жизни клетки ставится под вопрос рядом экспериментальных наблюдений (см. ниже). Также заслуживает внимания тот факт, что некоторые компартменты представлены только в клетках определенного типа (например, в раковых или быстро делящихся). Число компартментов определенного типа варьирует в индивидуальных клетках. Ниже мы рассмотрим данные о наиболее хорошо изученных ядерных компартментах, не связанных непосредственно с метаболизмом ДНК.

PML-тельца. PML-тельца (также известные, как ND10-тельца или тельца Кремера) могут быть визуализованы путем окраски антителами, узнающими белок PML (транслокации в гене этого белка вовлечены в развитие промиелоцитарного лейкоза). PML-тельца имеют сферическую форму, их диаметр варьирует от 0.1 до 1 мкм (рис. 1м). Кроме белка PML, служащего, по-видимому, платформой для сборки этих ядерных телец [157, 158], в их состав входят более 100 разнообразных белков, в качестве единственного общего свойства которых можно выделить способность служить мишенью для сумоилирования [92]. PML-тельца участвуют в антивирусном иммунном ответе, репарации ДНК, подавлении роста опухолей, регуляции экспрессии генов, протеолизе, укорачивании длины теломер, контроле клеточного цикла, старении и апоптозе [92, 159–161]. Установлено, что PML-тельца тканеспецифически контактируют с определенными геномными локусами [162–164]. Если принять во внимание многообразие функций, приписываемых PML-тельцам [165], то не удивительно, что они неоднородны по своему составу. Ассоциация PML с различными наборами белков может приводить к формированию различных PML-телец [166]. Также необходимо отметить, что большая часть белка PML находится в ядре в диффузной форме, т.е. не сосредоточена в PML-тельцах [158]. PML-тельца часто разрушаются в ходе вирусной инфекции [167–169] и в условиях стресса [161, 166, 170].

Тельца Кахаля и тельца гистоновых локусов. Тельца Кахаля — ядерные компартменты, имеющие различную форму и копияность на ядро (рис. 1н). Наиболее важная функция из числа приписываемых им — модификация мяРНК и малых ядрышковых РНК (мякРНК), а также сборка соответствующих РНП [4, 94]. Кроме того, тельца Кахаля содержат факторы, обеспечивающие процессинг 3'-концов гистоновых и других не содержащих поли(А)пре-мРНК, и факторы, поддерживающие целостность теломер. В культивируемых клетках тельца Кахаля ассоциированы с транскрибируемыми генами мяРНК, что осуществляется, видимо, благодаря связыванию с новообразующимися транскриптами [171–173]. Участие телец Кахаля в процессинге 3'-концов мяРНК и некоторых дру-

гих неполиаденированных транскриптов связано с присутствием в их составе мультибелкового комплекса Integrator [174]. Показано, что в тельцах Кахаля аккумулируется теломераза [175, 176]. По всей видимости, тельца Кахаля участвуют в доставке теломеразы к теломерам [177].

Тельца гистоновых локусов очень сходны с тельцами Кахаля по составу. В частности, эти компартменты содержат коилин, считающийся характерным компонентом телец Кахаля. Тельца гистоновых локусов собираются вокруг активно транскрибируемых генов гистонов, однако их функция не связана с регуляцией активности этих генов. Основная их функция — процессинг 3'-концов гистоновых мРНК [94, 178]. В ооцитах земноводных тельца гистоновых локусов и тельца Кахаля практически не различимы — за тем исключением, что первые ассоциированы с генами гистонов, тогда как вторые свободно взвешены в нуклеоплазме [178, 179]. Принимая во внимание тот факт, что тельца гистоновых локусов содержат белки и РНП, принимающие участие в процессинге 3'-концов гистоновых мРНК (Mxc, FLASH, Mute и U7 мяРНП), можно было ожидать, что сам субстрат этих процессов (непроцессированная гистоновая мРНК) служит центром нуклеации сборки этих телец. Вопреки такому предположению показано, что короткий регуляторный элемент ДНК, локализованный в двунаправленном промоторе генов гистонов H3 и H4, достаточен для индукции сборки минимальных телец гистоновых локусов (так называемых прототелец, содержащих только часть белков, представленных в полноценных тельцах). Эта сборка осуществляется даже в отсутствие транскрипции генов гистонов [180]. Однако согласно другому исследованию, направленному на изучение сборки ядерных телец *de novo*, привлечение различных компонентов телец Кахаля (будь то структурные компоненты, такие как коилин, или функциональные компоненты, такие как мяРНП или мяРНК, специфичные для телец Кахаля) к определенным участкам хроматина необходимо для начала сборки функционально способных телец Кахаля [181].

Хотя белки, содержащиеся в тельцах Кахаля и тельцах гистоновых локусов, важны для выживания клеток, необходимость концентрирования этих белков в определенных ядерных компартментах для выполнения ими своих функций не вполне ясна. Прежде всего, в быстро пролиферирующих клетках тельца Кахаля представлены не во всех клетках [182]. В ядрах некоторых дифференцированных клеток из тканей взрослых организмов тельца Кахаля отсутствуют [183]. Число телец Кахаля в ядре, судя по всему, коррелирует с интенсивностью биогенеза мяРНП [184, 185]. Интересно, что мутация в гене, кодирующем коилин, основной структурный компонент телец Кахаля, не летальна у мух [186]. Такие мутанты,

хотя у них не выявляются тельца Кахаля, остаются фертильными, и в их клетках мяРНК подвергаются модификациям, которые в норме осуществляются в тельцах Кахаля [187]. В культивируемых клетках, полученных из тканей мышей с нуль-мутацией гена коилина, детектируются так называемые остаточные тельца Кахаля, содержащие различные наборы белков, представленные в нормальных тельцах Кахаля [188, 189]. Более того, в некоторых клетках выявлены особые компартменты, содержащие белки, специфичные для телец Кахаля, например белок SMN (от англ. Survival Motor Neuron, т.е. способствующий выживанию моторных нейронов) — типичный компонент телец Кахаля [190, 191]. В некоторых случаях он аккумулируется в специфических компартментах, именуемых “близнецами” телец Кахаля [192, 193]. Многие белки, описанные как компоненты телец Кахаля, представлены также в PML-тельцах и ядрышках [194].

Ядерные спеклы. Ядерные спеклы — специфические компартменты, содержащие компоненты аппарата сплайсинга (различные мяРНК, белок SC35 и другие компоненты сплайсосомы). Эти компартменты прежде были известны как кластеры интерхроматиновых гранул [195, 196] или SC35-домены [197]. Спеклы локализованы в межхроматиновом домене [10, 74], они имеют неправильную форму и различные размеры (рис. 1о) [197–199]. Характер распределения спеклов зависит от транскрипционного статуса клетки. При анализе протеома ядерных спеклов идентифицировано около 150 белков с известной функцией, 80% из которых связаны с посттранскрипционными модификациями РНК [200, 201]. Кроме того, в составе спеклов обнаружены ламины, различные факторы транскрипции и белки, вовлеченные в экспорт мРНК [202–204]. Большинство авторов считают спеклы местами временного хранения компонентов аппарата сплайсинга [95, 199, 205]. Однако разрушение спеклов супрессирует сплайсинг [206], а это предполагает, что спеклы — это не просто хранилища факторов сплайсинга, а скорее реакционные центры, в которых происходит созревание и сборка рибонуклеопротеиновых комплексов, принимающих участие в сплайсинге. Согласно современным представлениям, сплайсинг происходит котранскрипционно и, таким образом, должен осуществляться в околохроматиновом пространстве. Однако определенные активно транскрибирующиеся гены располагаются вблизи ядерных спеклов [207–211]. Предполагается, что такая локализация облегчает привлечение факторов сплайсинга к активно транскрибирующимся генам. Следовательно, ядерные спеклы могут играть важную роль в пространственной организации эухроматиновых областей [211]. Некоторые авторы считают ядерные спеклы реакционными центрами (“хабами”), в которых осу-

ществляется координация транскрипции, сплайсинга и экспорта мРНК. Предложена модель, согласно которой гены привлекаются к спеклам, рядом с их поверхностью или внутри спеклов происходит транскрипция и сплайсинг, после чего мРНК проходит через пространство внутри спекла и направляется в цитоплазму [212].

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИЕЙ ЯДРА И ФОЛДИНГОМ ХРОСОМОМ

Очевидно, что функциональная организация клеточного ядра тесно связана с пространственной организацией генома [5–8, 213]. Многие исследователи полагают, что привлечение ДНК к транскрипционным фабрикам является важным фактором, определяющим форму интерфазных хромосом, и даже средством установления межхромосомных контактов [54, 114, 115, 123, 125, 126, 214, 215]. Мы уже говорили, что аналогичную роль могут играть и другие компартменты, которые не содержат ДНК, но способны привлекать определенные гены (PML-тельца, ядерные спеклы) [162–164, 207–211]. Некоторое время назад достаточно популярной была модель, постулирующая, что позиционирование ядерных компартментов опосредуется привлечением их к ядерному скелету (ядерному матриксу) [216, 217]. Закрепленные на такой устойчивой структуре ядерные компартменты могли бы служить своеобразными ориентирами для позиционирования интерфазных хромосом и хромосомных доменов. Несмотря на привлекательность подобной модели, необходимо отметить, что имеющихся экспериментальных наблюдений явно недостаточно для вывода модели из категории спекулятивных. Ядерный матрикс остается во многом иллюзорной структурой. Ни кем не доказано существование этой структуры в живых клетках [82]. Даже если подобная структура и существует, потребуется еще немало усилий для того, чтобы объяснить механизмы позиционирования ядерных компартментов. Единственный пример закрепления определенных хроматиновых доменов на позиционно устойчивой ядерной структуре – взаимодействие участков ДНК с ядерной ламиной (рис. 1ж). Эти взаимодействия, вероятно, содействуют правильному радиальному позиционированию неактивных и активных сегментов интерфазных хромосом. Однако внутри клеточного ядра отсутствует филаментная структура, подобная цитоскелету. Более того, если ядерные спеклы были охарактеризованы как достаточно стабильные структуры, в течение часов не меняющие своего местоположения в ядре [205, 218], то PML-тельца и тельца Кахаля диффундируют в межхроматиновом пространстве так же свободно, как искусственно созданный инертный объект тех же размеров [219]. Все больше и больше

данных свидетельствует о том, что упорядоченная организация эукариотического ядра создается за счет сбалансированного действия различных сил, включая, в частности, силы, возникающие в условиях макромолекулярного скопления (см. рис. 2) [132, 220–222]. Очевидно, что взаимодействие между различными процессами, протекающими в ядре в данный момент времени, направляет и укладку хромосом, и пространственную компартментализацию клеточного ядра [7, 222–224].

Для составления целостной картины подобной сложной организации необходимо рассмотреть механизмы сборки ядерных компартментов. В этой связи уместно напомнить, что все рассмотренные выше ядерные компартменты не обладают многими свойствами, характерными для объектов регулярной структуры. Они имеют различную форму и размеры; различается количество копий того или иного компартмента в клетке; в некоторых клетках они могут отсутствовать вообще, даже если это те же самые клетки, культивируемые в одной чашке Петри. Компартменты одного типа (например, тельца Кахаля или PML-тельца) могут содержать различные ансамбли белков и выполнять разные, порою несвязанные функции. Большинство белков, представленных в ядерных тельцах, содержится также в нуклеоплазме, и уровень обмена белков между нуклеоплазмой и тельцами достаточно высок. В совокупности эти наблюдения указывают на то, что в процессе сборки значительную роль играют стохастические процессы [220, 225, 226].

Концентрация макромолекул в ядрах эукариотических клеток столь высока, что процесс сборки ядерных компартментов может протекать по пути самоорганизации и подчиняться законам, описывающим поведение макромолекул и их комплексов в высококонцентрированных растворах [132, 220, 221]. В таких условиях большие объекты проявляют тенденцию к агрегации с образованием еще более крупных комплексов, поскольку это создает дополнительное пространство для стохастически двигающихся мелких молекул. Мелкие молекулы непрерывно “бомбардируют” крупные комплексы с разных сторон, тем самым поддерживая их целостность (рис. 2) [133, 220, 224, 227, 228]. Предполагается, что силы, работающие в условиях макромолекулярного скопления, играют важную роль в стабилизации ядерных компартментов/телец, и это предположение получило экспериментальное подтверждение [221, 224]. В связи с этим некоторые авторы расценивают ядерные тельца как транзиентные, выгодные по энтропийному фактору макромолекулярные комплексы в “перенаселенном” (переполненном молекулами) ядерном пространстве [222, 229]. Предположили даже, что сами ядерные тельца не играют никакой роли – существенны лишь ферменты и белки, представленные в них [230]. Дей-

ствительно, согласно нескольким наблюдениям, разрушение ядерных телец в результате нокаута важнейших структурных компонентов (таких, как коилин, в случае телец Кахалы [186, 187]) не сказывается на жизнеспособности клеток при условии, что компоненты разрушенных телец остаются в нуклеоплазме. Однако объединение в ядерных тельцах белков, участвующих в одном и том же процессе, могло бы давать преимущество при каких-либо особых условиях (быстрая пролиферация, стресс и т.д.). Эта возможность заслуживает дальнейшего изучения.

Хотя ядерные тельца обладают некоторыми свойствами стохастических конгломератов белков и их комплексов, наборы белков, представленные в ядерных тельцах различного типа, перекрываются лишь частично. Действием сил, работающих в условиях макромолекулярного скопления, можно объяснить стабильность крупных макромолекулярных ансамблей, однако невозможно объяснить специфичность (или частичную специфичность) их композиции. Можно предположить, что белки, собранные в определенном ядерном компартменте, проявляют сродство либо друг к другу, либо к некому структурному компоненту, существенному для сборки компартментов этого типа. Имеющиеся экспериментальные данные лучше согласуются со второй возможностью [231]. Установлено, что белки коилин и PML необходимы для сборки телец Кахалы и PML-телец соответственно [157, 186], что согласуется с предположением о том, что эти белки представляют собой платформу для сборки этих ядерных телец. Кроме того, в качестве платформы для сборки могут выступать некодирующие РНК, как следует из исследований параспеклов (еще один тип ядерных телец с неясной функцией) [232]. Показано, что иммобилизация различных компонентов телец Кахалы на заданном участке хроматина инициирует сборку на нем полноценного тельца Кахалы [181]. На первый взгляд, это наблюдение поддерживает идею о том, что различные компоненты телец Кахалы обладают аффинностью друг к другу. Однако, если все компоненты телец Кахалы проявляют аффинность к коилину, то любой из этих компонентов должен привлекать коилин, который, в свою очередь, будет привлекать все остальные компоненты, что в конце концов приведет к формированию полноценного тельца Кахалы. Опубликовано несколько моделей, описывающих сборку ядерных телец: последовательная (упорядоченная) сборка, стохастическая сборка и сборка, начинающаяся с затравки (“семечки”; от англ. “seeding”) [2, 93]. Последняя модель наиболее хорошо согласуется с экспериментальными данными. Эта модель постулирует, что должно случиться особое, “затравочное”, событие (подобное появлению центра кристаллизации в растворе), которое инициирует сборку ядерного

компартамента. Сама сборка при этом проходит без особого порядка [93, 233]. Затравочное событие может иметь отношение к функции, выполняемой ядерным компартментом. С использованием техники закрепления *in vivo* показано, что аккумуляция в определенной зоне ядра нескольких типов кодирующих и некодирующих РНК инициирует в этом месте сборку различных ядерных компартментов, обслуживающих процесс созревания этих РНК [234]. Был сделан вывод, что движущей силой формирования ядерных телец является транскрипция. Соответственно, предположили, что первичные транскрипты выступают в качестве каркаса, вокруг которого формируются основные типы ядерных телец [234, 235].

Для настоящего обзора наиболее интересным представляется вопрос о том, как пространственная организация интерфазных хромосом связана с функциональной компартментализацией клеточного ядра. Хотя тезис о том, что фолдинг хромосом направляет ядерную компартментализацию, на первый взгляд, противоречит тезису о том, что взаимодействие геномных локусов с ядерными компартментами необходимо для создания специфической архитектуры интерфазных хромосом, это не совсем так. В действительности, оба эти тезиса в своем роде правильные. Хотя “базальная” компартментализация ядерного пространства, включая формирование межхроматинового домена, диктуется территориальным принципом организации хромосом, взаимодействие индивидуальных хромосомных локусов между собой, осуществляемое внутри или на поверхности ядерных компартментов, играет важную роль в создании структуры хромосом. Большая часть ядерного пространства занята хроматином. Исходя из идеи об отсутствии в ядре внутренней скелетной структуры, такой как ядерный матрикс [82], можно предположить, что сама сеть хроматиновых фибрилл служит подобной структурной основой для ядерной компартментализации [5–8, 213]. Сегрегацию интерфазных хромосом и, как следствие, формирование хромосомных территорий (рис. 1*и*) можно объяснить с позиции физических свойств заряженных полимеров [83–86]. Менее ясно, чем обусловлено наличие каналов внутри хромосомных территорий. Мы предполагаем, что ключевую роль здесь играет отталкивание между поверхностями топологических доменов. Поверхности доменов могут быть более заряженными, чем их внутренние части. Такое асимметричное распределение зарядов внутри топологических доменов может определяться тем, что транскрипционно активные участки хроматина тяготеют к поверхности топологических доменов, а такие участки, как известно, обогащены гиперацетиленованными гистонами. Отрицательный заряд на ДНК частично компенсируется ассоциацией ДНК с положительно заряженными

гистонами. В транскрипционно активных участках положительный заряд гистонов снижен вследствие их экстенсивного ацетилирования. По этой причине поверхность топологических доменов (где преимущественно локализованы транскрипционно активные участки; см. раздел “Хромосомные территории”) должна нести больший отрицательный заряд, чем внутренние регионы. Это может предотвращать перемешивание топологических доменов и обеспечивать существование внутривнутрихромосомных каналов. В совокупности рассмотренные выше факторы указывают на то, что общий “ландшафт” ядерной компартиментализации формируется в большей степени под действием физических сил [83, 223, 236, 237]. Установившись после митоза, территориальная организация интерфазных хромосом стабилизируется взаимодействием определенных участков с ядерной ламиной и околядрышковым компартиментом. Ядрышко – это главный ядерный компартимент, и его позиционирование в ядре диктуется, очевидно, пространственной организацией хромосом, несущих активные ядрышкообразующие регионы. Закрепление гетерохроматиновых районов различных хромосом в околядрышковом и периферическом ядерных слоях (рис. 1) приводит к формированию взаимосвязанных хромосомных доменов, что создает структурную основу (“хроматиновый каркас”) для ядерной компартиментализации. Эти хромосомные домены остаются высоко динамичными. Их структура может дополнительно модулироваться установкой меж- и внутривнутрихромосомных контактов. В данном случае “встреча” различных геномных локусов в функциональном ядерном компартименте должна играть важную роль. Мы предполагаем, что компартименты начинают формироваться вокруг определенных геномных участков в результате функциональной активности этих участков (например, для процессинга новосинтезированных транскриптов [234, 235]). Микрокомпартименты, зарождающиеся в различных местах, могут затем сливаться с образованием полноценных ядерных тельц благодаря аффинности их компонентов и действию сил, возникающих в условиях макромолекулярного скопления. Соответственно, геномные регионы, ассоциированные с микрокомпартиментами, будут оставаться пространственно сближенными до тех пор, пока продолжаются процессы, индуцировавшие сборку этих микрокомпартиментов. Вероятность участия двух геномных регионов в организации ядерного тельца определяется, прежде всего, их исходной пространственной близостью, поскольку движение геномных локусов и связанных с ними белковых комплексов происходит лишь локально и подчиняется законам Броуновского движения [89, 238–241]. Хотя некоторые данные свидетельствуют о возможности активного транспорта геномных локусов и целых хромо-

сомных территорий в пространстве ядра при участии актин-миозиновых моторов [242–246], такая возможность не получила достаточного экспериментального подтверждения. Таким образом, универсальность механизма подобного транспорта в ядре вызывает сомнения.

Частота сближения регуляторных элементов в пределах или вблизи ядерных компартиментов может модулироваться определенными факторами, как предполагается, например, для тканеспецифичных генов, привлекающихся к одной транскрипционной фабрике [54, 241]. В то же время ядерная организация в целом, равно как и совокупность контактов удаленных геномных элементов (так называемый “интерактом”), крайне динамичны и стохастичны по своей природе. Типичная конфигурация интерфазной хромосомы определяется равновесием нескольких возможных конфигураций [55]. Таким образом, упорядоченность ядерной организации возникает из цепи случайных событий, и в установлении этого порядка достаточно мало предопределенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении многих лет пространственную организацию интерфазных хромосом и функциональную компартиментализацию клеточного ядра изучали независимо. Сейчас становится все более очевидным, что эти проблемы тесно связаны. Весьма вероятно, что ДНК эукариотических хромосом, упакованная в хроматин, представляет собой структурную основу для пространственной компартиментализации клеточного ядра и сборки функциональных компартиментов. Следует особо отметить, что фолдинг хромосом и функциональная компартиментализация клеточного ядра высоко динамичны. Хромосомы могут принимать множество альтернативных конфигураций, о чем свидетельствуют данные флуоресцентной *in situ* гибридизации [54, 247] и HiC-анализа [55], а ядерные компартименты постоянно собираются и разбираются, как следует из высокой скорости обмена их составляющих [248]. Баланс между этими процессами модулируется множеством факторов. Таким образом, порядок в ядре эукариотической клетки в некоторой степени иллюзорен. Он возникает из случайных событий и базируется на непрерывном выборе между различными возможностями, позволяющими быстро адаптировать функционирование генома к меняющимся условиям среды.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 14-14-01088).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zimmer A., Nguyen Q.D., Gespach C. 2004. Nuclear bodies and compartments: functional roles and cellu-

- lar signalling in health and disease. *Cell Signal*. **16**, 1085–1104.
2. Sleeman J.E., Trinkle-Mulcahy L. 2014. Nuclear bodies: new insights into assembly/dynamics and disease relevance. *Curr. Opin. Cell Biol.* **28C**, 76–83.
 3. Meldi L., Brickner J.H. 2011. Compartmentalization of the nucleus. *Trends Cell Biol.* **21**, 701–708.
 4. Dundr M. 2012. Nuclear bodies: multifunctional companions of the genome. *Curr. Opin. Cell Biol.* **24**, 415–422.
 5. Schneider R., Grosschedl R. 2007. Dynamics and interplay of nuclear architecture, genome organization, and gene expression. *Genes Dev.* **21**, 3027–3043.
 6. Lanctot C., Cheutin T., Cremer M., Cavalli G., Cremer T. 2007. Dynamic genome architecture in the nuclear space: regulation of gene expression in three dimensions. *Nat. Rev. Genet.* **8**, 104–115.
 7. Razin S.V., Gavrilov A.A., Ioudinkova E.S., Iarovaia O.V. 2013. Communication of genome regulatory elements in a folded chromosome. *FEBS Lett.* **587**, 1840–1847.
 8. Ioudinkova E.S., Gavrilov A.A., Razin S.V. 2014. Folded genome as a platform for the functional compartmentalization of the eukaryotic cell nucleus. *Biopolym. Cell.* **30**, 83–89.
 9. Politz J.C., Scalzo D., Groudine M. 2013. Something silent this way forms: the functional organization of the repressive nuclear compartment. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **29**, 241–270.
 10. Cremer T., Cremer C. 2001. Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. *Nat. Rev. Genet.* **2**, 292–301.
 11. Cremer T., Cremer M. 2010. Chromosome territories. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **2**, a003889.
 12. Getzenberg R.H., Pienta K.J., Ward W.S., Coffey D.S. 1991. Nuclear structure and the three-dimensional organization of DNA. *J. Cell. Biochem.* **47**, 289–299.
 13. Harp J.M., Hanson B.L., Tim D.E., Bunick G.J. 2000. Asymmetries in the nucleosome core particle at 2.5 Å resolution. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* **56**, 1513–1534.
 14. Grigoryev S.A., Woodcock C.L. 2012. Chromatin organization – the 30 nm fiber. *Exp. Cell Res.* **318**, 1448–1455.
 15. Fussner E., Strauss M., Djuric U., Li R., Ahmed K., Hart M., Ellis J., Bazett-Jones D.P. 2012. Open and closed domains in the mouse genome are configured as 10-nm chromatin fibres. *EMBO Rep.* **13**, 992–996.
 16. Gan L., Ladinsky M.S., Jensen G.J. 2013. Chromatin in a marine picoeukaryote is a disordered assemblage of nucleosomes. *Chromosoma.* **122**, 377–386.
 17. Lieberman-Aiden E., van Berkum N.L., Williams L., Imakaev M., Ragoczy T., Telling A., Amit I., Lajoie B.R., Sabo P.J., Dorschner M.O., Sandstrom R., Bernstein B., Bender M.A., Groudine M., Gnirke A., Stamatoyannopoulos J., Mirny L.A., Lander E.S., Dekker J. 2009. Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science.* **326**, 289–293.
 18. Uhlmann F. 2014. A silent revolution in chromosome biology. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15**, 431.
 19. Razin S.V., Gavrilov A.A. 2014. Chromatin without the 30-nm fiber: constrained disorder instead of hierarchical folding. *Epigenetics.* **9**, 653–657.
 20. Sajan S.A., Hawkins R.D. 2012. Methods for identifying higher-order chromatin structure. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **13**, 59–82.
 21. Maeshima K., Eltsov M. 2008. Packaging the genome: the structure of mitotic chromosomes. *J. Biochem.* **143**, 145–153.
 22. Dekker J., Rippe K., Dekker M., Kleckner N. 2002. Capturing chromosome conformation. *Science.* **295**, 1306–1311.
 23. Gavrilov A.A., Gushchanskaya E.S., Strelkova O., Zhironkina O., Kireev, II, Iarovaia O.V., Razin S.V. 2013. Disclosure of a structural milieu for the proximity ligation reveals the elusive nature of an active chromatin hub. *Nucl. Acids Res.*
 24. de Wit E., de Laat W. 2012. A decade of 3C technologies: insights into nuclear organization. *Genes Dev.* **26**, 11–24.
 25. Gavrilov A.A., Razin S.V., Iarovaia O.V. 2012. C-methods to study 3D organization of the eukaryotic genome. *Biopolymers and Cell.* **28**, 245–251.
 26. de Laat W., Klous P., Kooren J., Noordermeer D., Palstra R.J., Simonis M., Splinter E., Grosveld F. 2008. Three-dimensional organization of gene expression in erythroid cells. *Curr. Top. Dev. Biol.* **82**, 117–139.
 27. Gavrilov A.A., Razin S.V. 2008. Spatial configuration of the chicken α -globin gene domain: immature and active chromatin hubs. *Nucl. Acids Res.* **36**, 4629–4640.
 28. Ulianov S.V., Gavrilov A.A., Razin S.V. 2012. Spatial organization of the chicken beta-globin gene domain in erythroid cells of embryonic and adult lineages. *Epigenetics Chromatin.* **5**, 16.
 29. Sanyal A., Lajoie B.R., Jain G., Dekker J. 2012. The long-range interaction landscape of gene promoters. *Nature.* **489**, 109–113.
 30. Phillips-Cremins J.E., Sauria M.E., Sanyal A., Gerasimova T.I., Lajoie B.R., Bell J.S., Ong C.T., Hookway T.A., Guo C., Sun Y., Bland M.J., Wagstaff W., Dalton S., McDevitt T.C., Sen R., Dekker J., Taylor J., Corces V.G. 2013. Architectural protein subclasses shape 3D organization of genomes during lineage commitment. *Cell.* **153**, 1281–1295.
 31. Dixon J.R., Selvaraj S., Yue F., Kim A., Li Y., Shen Y., Hu M., Liu J.S., Ren B. 2012. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature.* **485**, 376–380.
 32. Sexton T., Yaffe E., Kenigsberg E., Bantignies F., Leblanc B., Hoichman M., Parrinello H., Tanay A., Cavalli G. 2012. Three-dimensional folding and functional organization principles of the Drosophila genome. *Cell.* **148**, 458–472.
 33. Naumova N., Imakaev M., Fudenberg G., Zhan Y., Lajoie B.R., Mirny L.A., Dekker J. 2013. Organization of the mitotic chromosome. *Science.* **342**, 948–953.
 34. Nora E.P., Lajoie B.R., Schulz E.G., Giorgetti L., Okamoto I., Servant N., Piolot T., van Berkum N.L., Meisig J., Sedat J., Gribnau J., Barillot E., Bluthgen N., Dekker J., Heard E. 2012. Spatial partitioning of the regulatory landscape of the X-inactivation centre. *Nature.* **485**, 381–385.
 35. Raab J.R., Chiu J., Zhu J., Katzman S., Kurukuti S., Wade P.A., Haussler D., Kamakaka R.T. 2012. Human tRNA genes function as chromatin insulators. *EMBO J.* **31**, 330–350.
 36. Lunyak V.V., Prefontaine G.G., Nunez E., Cramer T., Ju B.G., Ohgi K.A., Hutt K., Roy R., Garcia-Diaz A., Zhu X., Yung Y., Montoliu L., Glass C.K., Rosenfeld M.G. 2007. Developmentally regulated activation

- of a SINE B2 repeat as a domain boundary in organogenesis. *Science*. **317**, 248–251.
37. Prokocimer M., Davidovich M., Nissim-Rafinia M., Wiesel-Motiuk N., Bar D.Z., Barkan R., Meshorer E., Gruenbaum Y. 2009. Nuclear lamins: key regulators of nuclear structure and activities. *J. Cell. Mol. Med.* **13**, 1059–1085.
 38. Burke B., Stewart C.L. 2013. The nuclear lamins: flexibility in function. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **14**, 13–24.
 39. 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. 2008. Domain organization of human chromosomes revealed by mapping of nuclear lamina interactions. *Nature*. **453**, 948–951.
 40. Peric-Hupkes D., Meuleman W., Pagie L., Brugge-man S.W., Solovei I., Brugman W., Graf S., Flicek P., Kerkhoven R.M., van Lohuizen M., Reinders M., Wessels L., van Steensel B. 2010. Molecular maps of the reorganization of genome–nuclear lamina interactions during differentiation. *Mol Cell*. **38**, 603–613.
 41. Pickersgill H., Kalverda B., de Wit E., Talhout W., Fornerod M., van Steensel B. 2006. Characterization of the *Drosophila melanogaster* genome at the nuclear lamina. *Nat. Genet.* **38**, 1005–1014.
 42. Gerstein M.B., Lu Z.J., Van Nostrand E.L., Cheng C., Arshinoff B.I., Liu T., Yip K.Y., Robilotto R., Rechtsteiner A., Ikegami K., Alves P., Chateigner A., Perry M., Morris M., Auerbach R.K., Feng X., Leng J., Vielle A., Niu W., Rhrissorrakrai K., Agarwal A., Alexander R.P., Barber G., Brdlik C.M., Brennan J., Brouillet J.J., Carr A., Cheung M.S., Clawson H., Contrino S., Dannenberg L.O., Dernburg A.F., Desai A., Dick L., Dose A.C., Du J., Egelhofer T., Ercan S., Euskirchen G., Ewing B., Feingold E.A., Gassmann R., Good P.J., Green P., Gullier F., Gutwein M., Guyer M.S., Habegger L., Han T., Henikoff J.G., Henz S.R., Hinrichs A., Holster H., Hyman T., Iniguez A.L., Janette J., Jensen M., Kato M., Kent W.J., Kephart E., Khivansara V., Khurana E., Kim J.K., Kolasinska-Zwierz P., Lai E.C., Latorre I., Leahey A., Lewis S., Lloyd P., Lochovsky L., Lowdon R.F., Lubling Y., Lyne R., MacCoss M., Mackowiak S.D., Mangone M., McKay S., Mecnas D., Merrihew G., Miller D.M., 3rd, Muroyama A., Murray J.L., Ooi S.L., Pham H., Phippen T., Preston E.A., Rajewsky N., Ratsch G., Rosenbaum H., Rozowsky J., Rutherford K., Ruzanov P., Sarov M., Sasidharan R., Sboner A., Scheid P., Segal E., Shin H., Shou C., Slack F.J., Slightam C., Smith R., Spencer W.C., Stinson E.O., Taing S., Takasaki T., Vafeados D., Voronina K., Wang G., Washington N.L., Whittle C.M., Wu B., Yan K.K., Zeller G., Zha Z., Zhong M., Zhou X., Mod E.C., Ahringer J., Strome S., Gunsalus K.C., Mickle G., Liu X.S., Reinke V., Kim S.K., Hillier L.W., Henikoff S., Piano F., Snyder M., Stein L., Lieb J.D., Waterston R.H. 2010. Integrative analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome by the modENCODE project. *Science*. **330**, 1775–1787.
 43. van Bommel J.G., Pagie L., Braunschweig U., Brugge-man W., Meuleman W., Kerkhoven R.M., van Steensel B. 2010. The insulator protein SU(HW) fine-tunes nuclear lamina interactions of the *Drosophila* genome. *PLoS One*. **5**, e15013.
 44. Finlan L.E., Sproul D., Thomson I., Boyle S., Kerr E., Perry P., Ylstra B., Chubb J.R., Bickmore W.A. 2008. Recruitment to the nuclear periphery can alter expression of genes in human cells. *PLoS Genet.* **4**, e1000039.
 45. Reddy K.L., Zullo J.M., Bertolino E., Singh H. 2008. Transcriptional repression mediated by repositioning of genes to the nuclear lamina. *Nature*. **452**, 243–247.
 46. Kumaran R.I., Spector D.L. 2008. A genetic locus targeted to the nuclear periphery in living cells maintains its transcriptional competence. *J. Cell. Biol.* **180**, 51–65.
 47. Zullo J.M., Demarco I.A., Pique-Regi R., Gaffney D.J., Epstein C.B., Spooner C.J., Luperchio T.R., Bernstein B.E., Pritchard J.K., Reddy K.L., Singh H. 2012. DNA sequence-dependent compartmentalization and silencing of chromatin at the nuclear lamina. *Cell*. **149**, 1474–1487.
 48. Meuleman W., Peric-Hupkes D., Kind J., Beaudry J.B., Pagie L., Kellis M., Reinders M., Wessels L., van Steensel B. 2013. Constitutive nuclear lamina–genome interactions are highly conserved and associated with A/T-rich sequence. *Genome Res.* **23**, 270–280.
 49. Towbin B.D., Gonzalez-Aguilera C., Sack R., Gaidatzis D., Kalck V., Meister P., Askjaer P., Gasser S.M. 2012. Step-wise methylation of histone H3K9 positions heterochromatin at the nuclear periphery. *Cell*. **150**, 934–947.
 50. Nemeth A., Conesa A., Santoyo-Lopez J., Medina I., Montaner D., Peterfia B., Solovei I., Cremer T., Dopazo J., Langst G. 2010. Initial genomics of the human nucleolus. *PLoS Genet.* **6**, e1000889.
 51. van Koningsbruggen S., Gierlinski M., Schofield P., Martin D., Barton G.J., Ariyurek Y., den Dunnen J.T., Lamond A.I. 2010. High-resolution whole-genome sequencing reveals that specific chromatin domains from most human chromosomes associate with nucleoli. *Mol. Biol. Cell*. **21**, 3735–3748.
 52. Thomson I., Gilchrist S., Bickmore W.A., Chubb J.R. 2004. The radial positioning of chromatin is not inherited through mitosis but is established de novo in early G1. *Curr. Biol.* **14**, 166–172.
 53. Simonin M., Klous P., Splinter E., Moshkin Y., Willemsen R., de Wit E., van Steensel B., de Laat W. 2006. Nuclear organization of active and inactive chromatin domains uncovered by chromosome conformation capture-on-chip (4C). *Nat. Genet.* **38**, 1348–1354.
 54. Schoenfelder S., Sexton T., Chakalova L., Cope N.F., Horton A., Andrews S., Kurukuti S., Mitchell J.A., Umlauf D., Dimitrova D.S., Eskiw C.H., Luo Y., Wei C.L., Ruan Y., Bieker J.J., Fraser P. 2010. Preferential associations between co-regulated genes reveal a transcriptional interactome in erythroid cells. *Nat Genet.* **42**, 53–61.
 55. Nagano T., Lubling Y., Stevens T.J., Schoenfelder S., Yaffe E., Dean W., Laue E.D., Tanay A., Fraser P. 2013. Single-cell Hi-C reveals cell-to-cell variability in chromosome structure. *Nature*. **502**, 59–64.
 56. Cremer T., Cremer C., Schneider T., Baumann H., Hens L., Kirsch-Volders M. 1982. Analysis of chromosome positions in the interphase nucleus of Chinese hamster cells by laser-UV-microirradiation experiments. *Hum. Genet.* **62**, 201–209.
 57. Hens L., Baumann H., Cremer T., Sutter A., Cornelis J.J., Cremer C. 1983. Immunocytochemical localization of chromatin regions UV-microirradiated in S phase or anaphase. Evidence for a territorial organization of chromosomes during cell cycle of cultured Chinese hamster cells. *Exp. Cell. Res.* **149**, 257–269.

58. Cremer T., Lichter P., Borden J., Ward D.C., Manuelidis L. 1988. Detection of chromosome aberrations in metaphase and interphase tumor cells by *in situ* hybridization using chromosome-specific library probes. *Hum. Genet.* **80**, 235–246.
59. Lichter P., Cremer T., Borden J., Manuelidis L., Ward D.C. 1988. Delineation of individual human chromosomes in metaphase and interphase cells by *in situ* suppression hybridization using recombinant DNA libraries. *Hum. Genet.* **80**, 224–234.
60. Cremer T., Kurz A., Zirbel R., Dietzel S., Rinke B., Schrock E., Speicher M.R., Mathieu U., Jauch A., Emmerich P., Scherthan H., Ried T., Cremer C., Lichter P. 1993. Role of chromosome territories in the functional compartmentalization of the cell nucleus. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **58**, 777–792.
61. Croft J.A., Bridger J.M., Boyle S., Perry P., Teague P., Bickmore W.A. 1999. Differences in the localization and morphology of chromosomes in the human nucleus. *J. Cell. Biol.* **145**, 1119–1131.
62. Boyle S., Gilchrist S., Bridger J.M., Mahy N.L., Ellis J.A., Bickmore W.A. 2001. The spatial organization of human chromosomes within the nuclei of normal and emerin-mutant cells. *Hum. Mol. Genet.* **10**, 211–219.
63. Verschure P.J., Van Der Kraan I., Enserink J.M., Mone M.J., Manders E.M., Van Driel R. 2002. Large-scale chromatin organization and the localization of proteins involved in gene expression in human cells. *J. Histochem. Cytochem.* **50**, 1303–1312.
64. Lukasova E., Kozubek S., Kozubek M., Falk M., Amrichova J. 2002. The 3D structure of human chromosomes in cell nuclei. *Chromosome Res.* **10**, 535–548.
65. Taslerova R., Kozubek S., Lukasova E., Jirsova P., Bartova E., Kozubek M. 2003. Arrangement of chromosome 11 and 22 territories, *EWSR1* and *FLII* genes, and other genetic elements of these chromosomes in human lymphocytes and Ewing sarcoma cells. *Hum. Genet.* **112**, 143–155.
66. Kupper K., Kolbl A., Biener D., Dittrich S., von Hase J., Thormeyer T., Fiegler H., Carter N.P., Speicher M.R., Cremer T., Cremer M. 2007. Radial chromatin positioning is shaped by local gene density, not by gene expression. *Chromosoma*. **116**, 285–306.
67. Goetze S., Mateos-Langerak J., Gierman H.J., de Leeuw W., Giromus O., Indemans M.H., Koster J., Ondrej V., Versteeg R., van Driel R. 2007. The three-dimensional structure of human interphase chromosomes is related to the transcriptome map. *Mol. Cell. Biol.* **27**, 4475–4487.
68. Mahy N.L., Perry P.E., Gilchrist S., Baldock R.A., Bickmore W.A. 2002. Spatial organization of active and inactive genes and noncoding DNA within chromosome territories. *J. Cell. Biol.* **157**, 579–589.
69. Verschure P.J., van Der Kraan I., Manders E.M., van Driel R. 1999. Spatial relationship between transcription sites and chromosome territories. *J. Cell. Biol.* **147**, 13–24.
70. Niedojadlo J., Perret-Vivancos C., Kalland K.H., Cmarko D., Cremer T., van Driel R., Fakan S. 2011. Transcribed DNA is preferentially located in the perichromatin region of mammalian cell nuclei. *Exp. Cell. Res.* **317**, 433–444.
71. Mahy N.L., Perry P.E., Bickmore W.A. 2002. Gene density and transcription influence the localization of chromatin outside of chromosome territories detectable by FISH. *J. Cell. Biol.* **159**, 753–763.
72. Heard E., Bickmore W. 2007. The ins and outs of gene regulation and chromosome territory organisation. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **19**, 311–316.
73. Ragozy T., Telling A., Sawado T., Groudine M., Kosak S.T. 2003. A genetic analysis of chromosome territory looping: diverse roles for distal regulatory elements. *Chromosome Res.* **11**, 513–525.
74. Cremer T., Cremer M., Dietzel S., Muller S., Solovei I., Fakan S. 2006. Chromosome territories – a functional nuclear landscape. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **18**, 307–316.
75. Ma H., Samarabandu J., Devdhar R.S., Acharya R., Cheng P.C., Meng C., Berezney R. 1998. Spatial and temporal dynamics of DNA replication sites in mammalian cells. *J. Cell. Biol.* **143**, 1415–1425.
76. Markaki Y., Smeets D., Fiedler S., Schmid V.J., Schermelleh L., Cremer T., Cremer M. 2012. The potential of 3D-FISH and super-resolution structured illumination microscopy for studies of 3D nuclear architecture: 3D structured illumination microscopy of defined chromosomal structures visualized by 3D (immuno)-FISH opens new perspectives for studies of nuclear architecture. *BioEssays*. **34**, 412–426.
77. Schermelleh L., Solovei I., Zink D., Cremer T. 2001. Two-color fluorescence labeling of early and mid-to-late replicating chromatin in living cells. *Chromosome Res.* **9**, 77–80.
78. Wu R., Terry A.V., Singh P.B., Gilbert D.M. 2005. Differential subnuclear localization and replication timing of histone H3 lysine 9 methylation states. *Mol. Biol. Cell.* **16**, 2872–2881.
79. Fakan S., van Driel R. 2007. The perichromatin region: a functional compartment in the nucleus that determines large-scale chromatin folding. *Semin. Cell. Dev. Biol.* **18**, 676–681.
80. Ma H., Siegel A.J., Berezney R. 1999. Association of chromosome territories with the nuclear matrix. Disruption of human chromosome territories correlates with the release of a subset of nuclear matrix proteins. *J. Cell. Biol.* **146**, 531–542.
81. Petrova N.V., Iarovaia O.V., Verbovoy V.A., Razin S.V. 2005. Specific radial positions of centromeres of human chromosomes X, 1, and 19 remain unchanged in chromatin-depleted nuclei of primary human fibroblasts: Evidence for the organizing role of the nuclear matrix. *J. Cell. Biochem.* **96**, 850–857.
82. Razin S.V., Iarovaia O.V., Vassetzky Y.S. 2014. A requirement to the nuclear matrix: from a controversial concept to 3D organization of the nucleus. *Chromosoma*. **123**, 217–224.
83. Rosa A., Everaers R. 2008. Structure and dynamics of interphase chromosomes. *PLoS comput. biol.* **4**, e1000153.
84. Mateos-Langerak J., Bohn M., de Leeuw W., Giromus O., Manders E.M., Verschure P.J., Indemans M.H., Gierman H.J., Heermann D.W., van Driel R., Goetze S. 2009. Spatially confined folding of chromatin in the interphase nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **106**, 3812–3817.
85. Bohn M., Heermann D.W. 2010. Diffusion-driven looping provides a consistent framework for chromatin organization. *PLoS One*. **5**, e12218.
86. Tark-Dame M., van Driel R., Heermann D.W. 2011. Chromatin folding—from biology to polymer models and back. *J. Cell. Sci.* **124**, 839–845.

87. Marshall W.F. 2002. Order and disorder in the nucleus. *Curr. Biol.* **12**, R185–192.
88. Marshall W.F., Fung J.C., Sedat J.W. 1997. Deconstructing the nucleus: global architecture from local interactions. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **7**, 259–263.
89. Marshall W.F., Straight A., Marko J.F., Swedlow J., Dernburg A., Belmont A., Murray A.W., Agard D.A., Sedat J.W. 1997. Interphase chromosomes undergo constrained diffusional motion in living cells. *Curr. Biol.* **7**, 930–939.
90. Levi V., Ruan Q., Plutz M., Belmont A.S., Gratton E. 2005. Chromatin dynamics in interphase cells revealed by tracking in a two-photon excitation microscope. *Biophys. J.* **89**, 4275–4285.
91. Pliss A., Malyavantham K.S., Bhattacharya S., Berezney R. 2013. Chromatin dynamics in living cells: identification of oscillatory motion. *J. Cell Physiol.* **228**, 609–616.
92. Bernardi R., Pandolfi P.P. 2007. Structure, dynamics and functions of promyelocytic leukaemia nuclear bodies. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **8**, 1006–1016.
93. Mao Y.S., Zhang B., Spector D.L. 2011. Biogenesis and function of nuclear bodies. *Trends Genet.* **27**, 295–306.
94. Nizami Z., Deryusheva S., Gall J.G. 2010. The Cajal body and histone locus body. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **2**, a000653.
95. Spector D.L., Lamond A.I. 2011. Nuclear speckles. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* **3**, a000646.
96. Nakamura H., Morita T., Sato C. 1986. Structural organizations of replicon domains during DNA synthetic phase in the mammalian nucleus. *Exp. Cell. Res.* **165**, 291–297.
97. Nakayasu H., Berezney R. 1989. Mapping replication sites in the eucaryotic cell nucleus. *J. Cell. Biol.* **108**, 1–11.
98. Fox M.H., Arndt-Jovin D.J., Jovin T.M., Baumann P.H., Robert-Nicoud M. 1991. Spatial and temporal distribution of DNA replication sites localized by immunofluorescence and confocal microscopy in mouse fibroblasts. *J. Cell. Sci.* **99** (Pt 2), 247–253.
99. Hassan A.B., Cook P.R. 1993. Visualization of replication sites in unfixed human cells. *J. Cell. Sci.* **105** (Pt 2), 541–550.
100. Cseresnyes Z., Schwarz U., Green C.M. 2009. Analysis of replication factories in human cells by super-resolution light microscopy. *BMC Cell. Biol.* **10**, 88.
101. Philimonenko A.A., Jackson D.A., Hodny Z., Janacek J., Cook P.R., Hozak P. 2004. Dynamics of DNA replication: an ultrastructural study. *J. Struct. Biol.* **148**, 279–289.
102. Cook P.R. 1999. The organization of replication and transcription. *Science*. **284**, 1790–1795.
103. Kitamura E., Blow J.J., Tanaka T.U. 2006. Live-cell imaging reveals replication of individual replicons in eukaryotic replication factories. *Cell*. **125**, 1297–1308.
104. Bickmore W.A. 2013. The spatial organization of the human genome. *Annu. Rev. Genomics, Hum. Genetics.* **14**, 67–84.
105. Bickmore W.A., van Steensel B. 2013. Genome architecture: domain organization of interphase chromosomes. *Cell*. **152**, 1270–1284.
106. Sanyal A., Bau D., Marti-Renom M.A., Dekker J. 2011. Chromatin globules: a common motif of higher order chromosome structure? *Curr. Opin. Cell. Biol.* **23**, 325–331.
107. Jackson D.A., Pombo A. 1998. Replicon clusters are stable units of chromosome structure: evidence that nuclear organization contributes to the efficient activation and propagation of S phase in human cells. *J. Cell. Biol.* **140**, 1285–1295.
108. Sadoni N., Cardoso M.C., Stelzer E.H., Leonhardt H., Zink D. 2004. Stable chromosomal units determine the spatial and temporal organization of DNA replication. *J. Cell. Sci.* **117**, 5353–5365.
109. Hozak P., Hassan A.B., Jackson D.A., Cook P.R. 1993. Visualization of replication factories attached to nucleoskeleton. *Cell*. **73**, 361–373.
110. Hozak P., Cook P.R. 1994. Replication factories. *Trends Cell Biol.* **4**, 48–52.
111. Hozak P., Jackson D.A., Cook P.R. 1994. Replication factories and nuclear bodies: the ultrastructural characterization of replication sites during the cell cycle. *J. Cell. Sci.* **107** (Pt 8), 2191–2202.
112. Carter D.R., Eskiw C., Cook P.R. 2008. Transcription factories. *Biochem. Soc. Trans.* **36**, 585–589.
113. Papantonis A., Cook P.R. 2011. Fixing the model for transcription: The DNA moves, not the polymerase. *Transcription*. **2**, 41–44.
114. Sutherland H., Bickmore W.A. 2009. Transcription factories: gene expression in unions? *Nat. Rev. Genet.* **10**, 457–466.
115. Razin S.V., Gavrillov A.A., Pichugin A., Lipinski M., Iarovaia O.V., Vassetzky Y.S. 2011. Transcription factories in the context of the nuclear and genome organization. *Nucl. Acids Res.* **39**, 9085–9092.
116. Hozak P., Cook P.R., Schofer C., Mosgoller W., Wachtler F. 1994. Site of transcription of ribosomal RNA and intranuclear structure in HeLa cells. *J. Cell. Sci.* **107** (Pt 2), 639–648.
117. Bregman D.B., Du L., van der Zee S., Warren S.L. 1995. Transcription-dependent redistribution of the large subunit of RNA polymerase II to discrete nuclear domains. *J. Cell. Biol.* **129**, 287–298.
118. Iborra F.J., Pombo A., Jackson D.A., Cook P.R. 1996. Active RNA polymerases are localized within discrete transcription ‘factories’ in human nuclei. *J. Cell. Sci.* **109** (Pt 6), 1427–1436.
119. Pombo A., Jackson D.A., Hollinshead M., Wang Z., Roeder R.G., Cook P.R. 1999. Regional specialization in human nuclei: visualization of discrete sites of transcription by RNA polymerase III. *EMBO J.* **18**, 2241–2253.
120. Jackson D.A., Iborra F.J., Manders E.M., Cook P.R. 1998. Numbers and organization of RNA polymerases, nascent transcripts, and transcription units in HeLa nuclei. *Mol. Biol. Cell.* **9**, 1523–1536.
121. Mitchell J.A., Fraser P. 2008. Transcription factories are nuclear subcompartments that remain in the absence of transcription. *Genes Dev.* **22**, 20–25.
122. 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. 2004. Active genes dynamically colocalize to shared sites of ongoing transcription. *Nat. Genet.* **36**, 1065–1071.
123. Osborne C.S., Chakalova L., Mitchell J.A., Horton A., Wood A.L., Bolland D.J., Corcoran A.E., Fraser P. 2007. Myc dynamically and preferentially relocates to a transcription factory occupied by Igh. *PLoS Biol.* **5**, e192.

124. Ragoczy T., Bender M.A., Telling A., Byron R., Groudine M. 2006. The locus control region is required for association of the murine beta-globin locus with engaged transcription factories during erythroid maturation. *Genes Dev.* **20**, 1447–1457.
125. Deng B., Melnik S., Cook P.R. 2013. Transcription factories, chromatin loops, and the dysregulation of gene expression in malignancy. *Semin. Cancer Biol.* **23**, 65–71.
126. Papantonis A., Cook P.R. 2013. Transcription factories: genome organization and gene regulation. *Chem. Rev.* **113**, 8683–8705.
127. Bartlett J., Blagojevic J., Carter D., Eskiw C., Fromaget M., Job C., Shamsher M., Trindade I.F., Xu M., Cook P.R. 2006. Specialized transcription factories. *Biochem. Soc. Symp.* 67–75.
128. Xu M., Cook P.R. 2008. Similar active genes cluster in specialized transcription factories. *J. Cell. Biol.* **181**, 615–623.
129. Kolovos P., Knoch T.A., Grosveld F.G., Cook P.R., Papantonis A. 2012. Enhancers and silencers: an integrated and simple model for their function. *Epigenet. Chromatin.* **5**, 1.
130. Schoenfelder S., Clay I., Fraser P. 2010. The transcriptional interactome: gene expression in 3D. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **20**, 127–133.
131. Gushchanskaya E.S., Artemov A.V., Ulyanov S.V., Logacheva M.D., Penin A.A., Kotova E.S., Akopov S.B., Nikolaev L.G., Iarovaia O.V., Sverdlov E.D., Gavrillov A.A., Razin S.V. 2014. The clustering of CpG islands may constitute an important determinant of the 3D organization of interphase chromosomes. *Epigenetics.* **9**, 951–963.
132. Marenduzzo D., Finan K., Cook P.R. 2006. The depletion attraction: an underappreciated force driving cellular organization. *J. Cell. Biol.* **175**, 681–686.
133. Marenduzzo D., Micheletti C., Cook P.R. 2006. Entropy-driven genome organization. *Biophys. J.* **90**, 3712–3721.
134. Pirrotta V., Li H.B. 2012. A view of nuclear Polycomb bodies. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **22**, 101–109.
135. Smigova J., Juda P., Cmarko D., Raska I. 2011. Fine structure of the “PcG body” in human U-2 OS cells established by correlative light-electron microscopy. *Nucleus.* **2**, 219–228.
136. Bantignies F., Roure V., Comet I., Leblanc B., Schuettengruber B., Bonnet J., Tixier V., Mas A., Cavalli G. 2011. Polycomb-dependent regulatory contacts between distant *Hox* loci in *Drosophila*. *Cell.* **144**, 214–226.
137. Lanzuolo C., Roure V., Dekker J., Bantignies F., Orlando V. 2007. Polycomb response elements mediate the formation of chromosome higher-order structures in the bithorax complex. *Nat. Cell. Biol.* **9**, 1167–1174.
138. Li H.B., Muller M., Bahechar I.A., Kyrchanova O., Ohno K., Georgiev P., Pirrotta V. 2011. Insulators, not Polycomb response elements, are required for long-range interactions between Polycomb targets in *Drosophila melanogaster*. *Mol. Cell. Biol.* **31**, 616–625.
139. Li H.B., Ohno K., Gui H., Pirrotta V. 2013. Insulators target active genes to transcription factories and polycomb-repressed genes to polycomb bodies. *PLoS Genet.* **9**, e1003436.
140. Comet I., Savitskaya E., Schuettengruber B., Negre N., Lavrov S., Parshikov A., Juge F., Gracheva E., Georgiev P., Cavalli G. 2006. PRE-mediated bypass of two Su(Hw) insulators targets PcG proteins to a downstream promoter. *Dev. Cell.* **11**, 117–124.
141. Tolhuis B., Blom M., Kerkhoven R.M., Pagie L., Teunissen H., Nieuwland M., Simonis M., de Laat W., van Lohuizen M., van Steensel B. 2011. Interactions among Polycomb domains are guided by chromosome architecture. *PLoS Genet.* **7**, e1001343.
142. Grimaud C., Bantignies F., Pal-Bhadra M., Ghana P., Bhadra U., Cavalli G. 2006. RNAi components are required for nuclear clustering of Polycomb group response elements. *Cell.* **124**, 957–971.
143. Ficz G., Heintzmann R., Arndt-Jovin D.J. 2005. Polycomb group protein complexes exchange rapidly in living *Drosophila*. *Development.* **132**, 3963–3976.
144. Hernandez-Munoz I., Taghavi P., Kuijl C., Neeffjes J., van Lohuizen M. 2005. Association of BMI1 with polycomb bodies is dynamic and requires PRC2/EZH2 and the maintenance DNA methyltransferase DNMT1. *Mol. Cell. Biol.* **25**, 11047–11058.
145. Gerasimova T.I., Corces V.G. 1998. Polycomb and trithorax group proteins mediate the function of a chromatin insulator. *Cell.* **92**, 511–521.
146. Labrador M., Corces V.G. 2002. Setting the boundaries of chromatin domains and nuclear organization. *Cell.* **111**, 151–154.
147. Gerasimova T.I., Byrd K., Corces V.G. 2000. A chromatin insulator determines the nuclear localization of DNA. *Mol. Cell.* **6**, 1025–1035.
148. Pai C.Y., Lei E.P., Ghosh D., Corces V.G. 2004. The centrosomal protein CP190 is a component of the gypsy chromatin insulator. *Mol. Cell.* **16**, 737–748.
149. Golovnin A., Volkov I., Georgiev P. 2012. SUMO conjugation is required for the assembly of *Drosophila* Su(Hw) and Mod(mdg4) into insulator bodies that facilitate insulator complex formation. *J. Cell. Sci.* **125**, 2064–2074.
150. Byrd K., Corces G. 2003. Visualisation of chromatin domains created by the gypsy insulator of *Drosophila*. *J. Cell. Biol.* **162**, 565–574.
151. Golovnin A., Melnikova L., Volkov I., Kostuchenko M., Galkin A.V., Georgiev P. 2008. ‘Insulator bodies’ are aggregates of proteins but not of insulators. *EMBO Rep.* **9**, 440–445.
152. Piwien Pilipuk G., Galigniana M.D., Schwartz J. 2003. Subnuclear localization of C/EBP beta is regulated by growth hormone and dependent on MAPK. *J. Biol. Chem.* **278**, 35668–35677.
153. Kantidze O.L., Iarovaia O.V., Philonenko E.S., Yakutenko I.I., Razin S.V. 2007. Unusual compartmentalization of CTCF and other transcription factors in the course of terminal erythroid differentiation. *Biochim. Biophys. Acta.* **1773**, 924–933.
154. Caslini C., Alarcon A.S., Hess J.L., Tanaka R., Murti K.G., Biondi A. 2000. The amino terminus targets the mixed lineage leukemia (MLL) protein to the nucleolus, nuclear matrix and mitotic chromosomal scaffolds. *Leukemia.* **14**, 1898–1908.
155. Kazansky A.V., Kabotyanski E.B., Wyszomierski S.L., Mancini M.A., Rosen J.M. 1999. Differential effects of prolactin and src/abl kinases on the nuclear translocation of STAT5B and STAT5A. *J. Biol. Chem.* **274**, 22484–22492.
156. Richter K., Reichenzeller M., Gorisch S.M., Schmidt U., Scheuermann M.O., Herrmann H., Lichter P. 2005.

- Characterization of a nuclear compartment shared by nuclear bodies applying ectopic protein expression and correlative light and electron microscopy. *Exp. Cell. Res.* **303**, 128–137.
157. Ishov A.M., Sotnikov A.G., Negorev D., Vladimirova O.V., Neff N., Kamitani T., Yeh E.T., Strauss J.F., 3rd, Maul G.G. 1999. PML is critical for ND10 formation and recruits the PML-interacting protein daxx to this nuclear structure when modified by SUMO-1. *J. Cell. Biol.* **147**, 221–234.
 158. Lallemand-Breitenbach V., Zhu J., Puvion F., Koken M., Honore N., Doubeikovsky A., Duprez E., Pandolfi P.P., Puvion E., Freemont P., de The H. 2001. Role of promyelocytic leukemia (PML) sumolation in nuclear body formation, 11S proteasome recruitment, and As₂O₃-induced PML or PML/retinoic acid receptor alpha degradation. *J. Exp. Med.* **193**, 1361–1371.
 159. Sanchez-Pulido L., Valencia A., Rojas A.M. 2007. Are promyelocytic leukaemia protein nuclear bodies a scaffold for caspase-2 programmed cell death? *Trends Biochem. Sci.* **32**, 400–406.
 160. Kriehoff-Henning E., Hofmann T.G. 2008. Role of nuclear bodies in apoptosis signalling. *Biochim. Biophys. Acta.* **1783**, 2185–2194.
 161. Dellaire G., Bazett-Jones D.P. 2004. PML nuclear bodies: dynamic sensors of DNA damage and cellular stress. *BioEssays.* **26**, 963–977.
 162. Sun Y., Durrin L.K., Krontiris T.G. 2003. Specific interaction of PML bodies with the TP53 locus in Jurkat interphase nuclei. *Genomics.* **82**, 250–252.
 163. Shiels C., Islam S.A., Vatcheva R., Sasieni P., Sternberg M.J., Freemont P.S., Sheer D. 2001. PML bodies associate specifically with the MHC gene cluster in interphase nuclei. *J. Cell. Sci.* **114**, 3705–3716.
 164. Wang J., Shiels C., Sasieni P., Wu P.J., Islam S.A., Freemont P.S., Sheer D. 2004. Promyelocytic leukemia nuclear bodies associate with transcriptionally active genomic regions. *J. Cell. Biol.* **164**, 515–526.
 165. Lallemand-Breitenbach V., de The H. PML nuclear bodies. *Cold Spring Harbor Perspect Biol.* **2**, a000661.
 166. Eskiw C.H., Dellaire G., Mymryk J.S., Bazett-Jones D.P. 2003. Size, position and dynamic behavior of PML nuclear bodies following cell stress as a paradigm for supramolecular trafficking and assembly. *J. Cell. Sci.* **116**, 4455–4466.
 167. Kelly C., Van Driel R., Wilkinson G.W. 1995. Disruption of PML-associated nuclear bodies during human cytomegalovirus infection. *J. Gen. Virol.* **76** (Pt 11), 2887–2893.
 168. Burkham J., Coen D.M., Weller S.K. 1998. ND10 protein PML is recruited to herpes simplex virus type 1 prereplicative sites and replication compartments in the presence of viral DNA polymerase. *J. Virol.* **72**, 10100–10107.
 169. Sivachandran N., Wang X., Frappier L. 2012. Functions of the Epstein-Barr virus EBNA1 protein in viral reactivation and lytic infection. *J. Virol.* **86**, 6146–6158.
 170. Dellaire G., Ching R.W., Ahmed K., Jalali F., Tse K.C., Bristow R.G., Bazett-Jones D.P. 2006. Promyelocytic leukemia nuclear bodies behave as DNA damage sensors whose response to DNA double-strand breaks is regulated by NBS1 and the kinases ATM, Chk2, and ATR. *J. Cell. Biol.* **175**, 55–66.
 171. Frey M.R., Bailey A.D., Weiner A.M., Matera A.G. 1999. Association of snRNA genes with coiled bodies is mediated by nascent snRNA transcripts. *Curr. Biol.* **9**, 126–135.
 172. Smith K.P., Carter K.C., Johnson C.V., Lawrence J.B. 1995. U2 and U1 snRNA gene loci associate with coiled bodies. *J. Cell. Biochem.* **59**, 473–485.
 173. Smith K.P., Lawrence J.B. 2000. Interactions of U2 gene loci and their nuclear transcripts with Cajal (coiled) bodies: evidence for PreU2 within Cajal bodies. *Mol. Biol. Cell.* **11**, 2987–2998.
 174. Takata H., Nishijima H., Maeshima K., Shibahara K. 2012. The integrator complex is required for integrity of Cajal bodies. *J. Cell. Sci.* **125**, 166–175.
 175. Cristofari G., Adolf E., Reichenbach P., Sikora K., Terns R.M., Terns M.P., Lingner J. 2007. Human telomerase RNA accumulation in Cajal bodies facilitates telomerase recruitment to telomeres and telomere elongation. *Mol. Cell.* **27**, 882–889.
 176. Venteicher A.S., Abreu E.B., Meng Z., McCann K.E., Terns R.M., Veenstra T.D., Terns M.P., Artandi S.E. 2009. A human telomerase holoenzyme protein required for Cajal body localization and telomere synthesis. *Science.* **323**, 644–648.
 177. Stern J.L., Zyner K.G., Pickett H.A., Cohen S.B., Bryan T.M. 2012. Telomerase recruitment requires both TCAB1 and Cajal bodies independently. *Mol. Cell. Biol.* **32**, 2384–2395.
 178. Marzluff W.F. 2005. Metazoan replication-dependent histone mRNAs: a distinct set of RNA polymerase II transcripts. *Curr. Opin. Cell. Biol.* **17**, 274–280.
 179. Wu C.H., Gall J.G. 1993. U7 small nuclear RNA in C snurposomes of the *Xenopus* germinal vesicle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **90**, 6257–6259.
 180. Salzler H.R., Tatomer D.C., Malek P.Y., McDaniel S.L., Orlando A.N., Marzluff W.F., Duronio R.J. 2013. A sequence in the *Drosophila* H3-H4 promoter triggers histone locus body assembly and biosynthesis of replication-coupled histone mRNAs. *Dev. Cell.* **24**, 623–634.
 181. Kaiser T.E., Intine R.V., Dundr M. 2008. De novo formation of a subnuclear body. *Science.* **322**, 1713–1717.
 182. Hao le T., Fuller H.R., Lam le T., Le T.T., Burghes A.H., Morris G.E. 2007. Absence of gemin5 from SMN complexes in nuclear Cajal bodies. *BMC Cell. Biol.* **8**, 28.
 183. Young P.J., Le T.T., thi Man N., Burghes A.H., Morris G.E. 2000. The relationship between SMN, the spinal muscular atrophy protein, and nuclear coiled bodies in differentiated tissues and cultured cells. *Exp. Cell. Res.* **256**, 365–374.
 184. Lemm I., Girard C., Kuhn A.N., Watkins N.J., Schneider M., Bordonne R., Luhrmann R. 2006. Ongoing U snRNP biogenesis is required for the integrity of Cajal bodies. *Mol. Biol. Cell.* **17**, 3221–3231.
 185. Sleeman J.E., Ajuh P., Lamond A.I. 2001. snRNP protein expression enhances the formation of Cajal bodies containing p80-coilin and SMN. *J. Cell. Sci.* **114**, 4407–4419.
 186. Liu J.L., Wu Z., Nizami Z., Deryusheva S., Rajendra T.K., Beumer K.J., Gao H., Matera A.G., Carroll D., Gall J.G. 2009. Coilin is essential for Cajal body organization in *Drosophila melanogaster*. *Mol. Biol. Cell.* **20**, 1661–1670.
 187. Deryusheva S., Gall J.G. 2009. Small Cajal body-specific RNAs of *Drosophila* function in the absence of Cajal bodies. *Mol. Biol. Cell.* **20**, 5250–5259.

188. Tucker K.E., Berciano M.T., Jacobs E.Y., LePage D.F., Shpargel K.B., Rossire J.J., Chan E.K., Lafarga M., Conlon R.A., Matera A.G. 2001. Residual Cajal bodies in coilin knockout mice fail to recruit Sm snRNPs and SMN, the spinal muscular atrophy gene product. *J. Cell. Biol.* **154**, 293–307.
189. Jady B.E., Darzacq X., Tucker K.E., Matera A.G., Bertrand E., Kiss T. 2003. Modification of Sm small nuclear RNAs occurs in the nucleoplasmic Cajal body following import from the cytoplasm. *EMBO J.* **22**, 1878–1888.
190. Carvalho T., Almeida F., Calapez A., Lafarga M., Berciano M.T., Carmo-Fonseca M. 1999. The spinal muscular atrophy disease gene product, SMN: A link between snRNP biogenesis and the Cajal (coiled) body. *J. Cell. Biol.* **147**, 715–728.
191. Matera A.G., Frey M.R. 1998. Coiled bodies and gems: Janus or gemini? *Am. J. Hum. Genet.* **63**, 317–321.
192. Liu Q., Dreyfuss G. 1996. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J.* **15**, 3555–3565.
193. Malatesta M., Scassellati C., Meister G., Plottner O., Buhler D., Sowa G., Martin T.E., Keidel E., Fischer U., Fakan S. 2004. Ultrastructural characterisation of a nuclear domain highly enriched in survival of motor neuron (SMN) protein. *Exp. Cell. Res.* **292**, 312–321.
194. Machyna M., Heyn P., Neugebauer K.M. 2013. Cajal bodies: where form meets function. *Wiley interdisciplinary reviews. RNA.* **4**, 17–34.
195. Spector D.L., Fu X.D., Maniatis T. 1991. Associations between distinct pre-mRNA splicing components and the cell nucleus. *EMBO J.* **10**, 3467–3481.
196. Spector D.L., Schrier W.H., Busch H. 1983. Immunoelectron microscopic localization of snRNPs. *Biol. Cell.* **49**, 1–10.
197. Wansink D.G., Schul W., van der Kraan I., van Steensel B., van Driel R., de Jong L. 1993. Fluorescent labeling of nascent RNA reveals transcription by RNA polymerase II in domains scattered throughout the nucleus. *J. Cell. Biol.* **122**, 283–293.
198. Thiry M. 1995. The interchromatin granules. *Histol. Histopathol.* **10**, 1035–1045.
199. Lamond A.I., Spector D.L. 2003. Nuclear speckles: a model for nuclear organelles. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **4**, 605–612.
200. Mintz P.J., Patterson S.D., Neuwald A.F., Spahr C.S., Spector D.L. 1999. Purification and biochemical characterization of interchromatin granule clusters. *EMBO J.* **18**, 4308–4320.
201. Saitoh N., Spahr C.S., Patterson S.D., Bubulya P., Neuwald A.F., Spector D.L. 2004. Proteomic analysis of interchromatin granule clusters. *Mol. Biol. Cell.* **15**, 3876–3890.
202. Zeng C., Kim E., Warren S.L., Berget S.M. 1997. Dynamic relocation of transcription and splicing factors dependent upon transcriptional activity. *EMBO J.* **16**, 1401–1412.
203. Dostie J., Lejbkiewicz F., Sonenberg N. 2000. Nuclear eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) colocalizes with splicing factors in speckles. *J. Cell. Biol.* **148**, 239–247.
204. Jagatheesan G., Thanumalayan S., Muralikrishna B., Rangaraj N., Karande A.A., Parnaik V.K. 1999. Colocalization of intranuclear lamin foci with RNA splicing factors. *J. Cell. Sci.* **112** (Pt 24), 4651–4661.
205. Misteli T., Caceres J.F., Spector D.L. 1997. The dynamics of a pre-mRNA splicing factor in living cells. *Nature.* **387**, 523–527.
206. Sacco-Bubulya P., Spector D.L. 2002. Disassembly of interchromatin granule clusters alters the coordination of transcription and pre-mRNA splicing. *J. Cell. Biol.* **156**, 425–436.
207. 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. 2008. Association between active genes occurs at nuclear speckles and is modulated by chromatin environment. *J. Cell. Biol.* **182**, 1083–1097.
208. Huang S., Spector D.L. 1991. Nascent pre-mRNA transcripts are associated with nuclear regions enriched in splicing factors. *Genes Dev.* **5**, 2288–2302.
209. Moen P.T., Jr., Johnson C.V., Byron M., Shopland L.S., de la Serna I.L., Imbalzano A.N., Lawrence J.B. 2004. Repositioning of muscle-specific genes relative to the periphery of SC-35 domains during skeletal myogenesis. *Mol. Biol. Cell.* **15**, 197–206.
210. Szczerbal I., Bridger J.M. 2010. Association of adipogenic genes with SC-35 domains during porcine adipogenesis. *Chromosome Res.* **18**, 887–895.
211. Shopland L.S., Johnson C.V., Byron M., McNeil J., Lawrence J.B. 2003. Clustering of multiple specific genes and gene-rich R-bands around SC-35 domains: evidence for local euchromatic neighborhoods. *J. Cell. Biol.* **162**, 981–990.
212. Hall L.L., Smith K.P., Byron M., Lawrence J.B. 2006. Molecular anatomy of a speckle. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* **288**, 664–675.
213. Misteli T. 2007. Beyond the sequence: cellular organization of genome function. *Cell.* **128**, 787–800.
214. Cook P.R. 2010. A model for all genomes: the role of transcription factories. *J. Mol. Biol.* **395**, 1–10.
215. Sexton T., Umlauf D., Kurukuti S., Fraser P. 2007. The role of transcription factories in large-scale structure and dynamics of interphase chromatin. *Semin. Cell. Dev. Biol.* **18**, 691–697.
216. Berezney R., Mortillaro M.J., Ma H., Wei X., Samarabandu J. 1995. The nuclear matrix: a structural milieu for genomic function. *Int. Rev. Cytol.* **162A**, 1–65.
217. van Driel R., Wansink D.G., van Steensel B., Grande M.A., Schul W., de Jong L. 1995. Nuclear domains and the nuclear matrix. *Int. Rev. Cytol.* **162A**, 151–189.
218. Kruhlak M.J., Lever M.A., Fischle W., Verdin E., Bazett-Jones D.P., Hendzel M.J. 2000. Reduced mobility of the alternate splicing factor (ASF) through the nucleoplasm and steady state speckle compartments. *J. Cell. Biol.* **150**, 41–51.
219. Gorisch S.M., Wachsmuth M., Ittrich C., Bacher C.P., Rippe K., Lichter P. 2004. Nuclear body movement is determined by chromatin accessibility and dynamics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101**, 13221–13226.
220. Cho E.J., Kim J.S. 2012. Crowding effects on the formation and maintenance of nuclear bodies: insights from molecular-dynamics simulations of simple spherical model particles. *Biophys. J.* **103**, 424–433.
221. Hancock R. 2004. A role for macromolecular crowding effects in the assembly and function of compartments in the nucleus. *J. Struct. Biol.* **146**, 281–290.

222. Rippe K. 2007. Dynamic organization of the cell nucleus. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **17**, 373–380.
223. Kim J.S., Szleifer I. 2014. Crowding-induced formation and structural alteration of nuclear compartments: insights from computer simulations. *Internat. Rev. cell Mol. Biol.* **307**, 73–108.
224. Hancock R. 2004. Internal organisation of the nucleus: assembly of compartments by macromolecular crowding and the nuclear matrix model. *Biol. Cell.* **96**, 595–601.
225. Matera A.G., Izaguirre-Sierra M., Praveen K., Rajendra T.K. 2009. Nuclear bodies: random aggregates of sticky proteins or crucibles of macromolecular assembly? *Dev. Cell.* **17**, 639–647.
226. Rajendra T.K., Praveen K., Matera A.G. 2010. Genetic analysis of nuclear bodies: from nondeterministic chaos to deterministic order. *Cold Spring Harbor Symp. Quant Biol.* **75**, 365–374.
227. Ellis R.J. 2001. Macromolecular crowding: obvious but underappreciated. *Trends Biochem. Sci.* **26**, 597–604.
228. Richter K., Nessling M., Lichter P. 2008. Macromolecular crowding and its potential impact on nuclear function. *Biochim. Biophys. Acta.* **1783**, 2100–2107.
229. Finan K., Cook P.R., Marenduzzo D. 2011. Non-specific (entropic) forces as major determinants of the structure of mammalian chromosomes. *Chromosome Res.* **19**, 53–61.
230. Hancock R. 2014. The crowded nucleus. *Internat. Rev. Cell Mol. Biol.* **307**, 15–26.
231. Hebert M.D., Matera A.G. 2000. Self-association of coilin reveals a common theme in nuclear body localization. *Mol. Biol. Cell.* **11**, 4159–4171.
232. Mao Y.S., Sunwoo H., Zhang B., Spector D.L. 2011. Direct visualization of the co-transcriptional assembly of a nuclear body by noncoding RNAs. *Nat. Cell. Biol.* **13**, 95–101.
233. Dundr M. 2011. Seed and grow: a two-step model for nuclear body biogenesis. *J. Cell. Biol.* **193**, 605–606.
234. Shevtsov S.P., Dundr M. 2011. Nucleation of nuclear bodies by RNA. *Nat. Cell. Biol.* **13**, 167–173.
235. Carmo-Fonseca M., Rino J. 2011. RNA seeds nuclear bodies. *Nat. Cell. Biol.* **13**, 110–112.
236. Cook P.R., Marenduzzo D. 2009. Entropic organization of interphase chromosomes. *J. Cell. Biol.* **186**, 825–834.
237. Dorier J., Stasiak A. 2009. Topological origins of chromosomal territories. *Nucl. Acids Res.* **37**, 6316–6322.
238. Wiesmeijer K., Krouwels I.M., Tanke H.J., Dirks R.W. 2008. Chromatin movement visualized with photoactivatable GFP-labeled histone H4. *Differentiation.* **76**, 83–90.
239. Hajjoul H., Mathon J., Ranchon H., Goiffon I., Mozziconacci J., Albert B., Carrivain P., Victor J.M., Gadal O., Bystricky K., Bancaud A. 2013. High-throughput chromatin motion tracking in living yeast reveals the flexibility of the fiber throughout the genome. *Genome Res.* **23**, 1829–1838.
240. Burnecki K., Kepten E., Janczura J., Bronshtein I., Garini Y., Weron A. 2012. Universal algorithm for identification of fractional Brownian motion. A case of telomere subdiffusion. *Biophys. J.* **103**, 1839–1847.
241. Kang J., Xu B., Yao Y., Lin W., Hennessy C., Fraser P., Feng J. 2011. A dynamical model reveals gene co-localizations in nucleus. *PLoS comput. biol.* **7**, e1002094.
242. Dundr M., Ospina J.K., Sung M.H., John S., Uppender M., Ried T., Hager G.L., Matera A.G. 2007. Actin-dependent intranuclear repositioning of an active gene locus *in vivo*. *J. Cell. Biol.* **179**, 1095–1103.
243. Bridger J.M. 2011. Chromobility: the rapid movement of chromosomes in interphase nuclei. *Biochem. Soc. Trans.* **39**, 1747–1751.
244. Mehta I.S., Elcock L.S., Amira M., Kill I.R., Bridger J.M. 2008. Nuclear motors and nuclear structures containing A-type lamins and emerin: is there a functional link? *Biochem. Soc. Trans.* **36**, 1384–1388.
245. Chuang C.H., Carpenter A.E., Fuchsova B., Johnson T., de Lanerolle P., Belmont A.S. 2006. Long-range directional movement of an interphase chromosome site. *Curr. Biol.* **16**, 825–831.
246. Rubtsov M.A., Terekhov S.M., Razin S.V., Iarovaia O.V. 2008. Repositioning of *ETO* gene in cells treated with VP-16, an inhibitor of DNA-Topoisomerase II. *J. Cell. Biochem.*
247. Rapkin L.M., Anchel D.R., Li R., Bazett-Jones D.P. 2012. A view of the chromatin landscape. *Micron.* **43**, 150–158.
248. Misteli T. 2001. Protein dynamics: implications for nuclear architecture and gene expression. *Science.* **291**, 843–847.

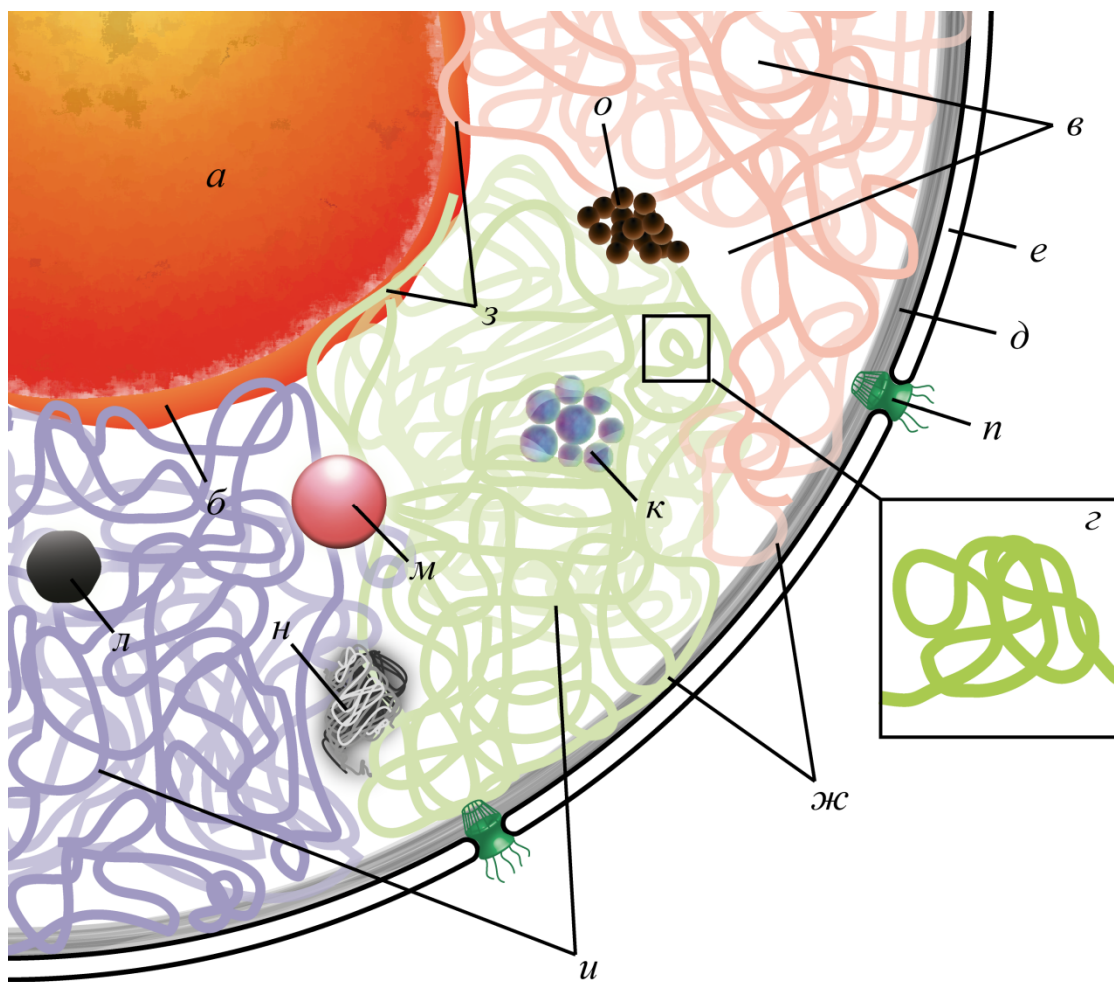


Рис. 1. Структура эукариотического ядра и основные типы ядерных компартментов (образное представление). *a* – Ядрышко. *б* – Околоядрышковое пространство. *в* – Межхроматиновый домен. *г* – Топологически-ассоциированный домен. *д* – Ламина. *е* – Ядерная оболочка. *ж* – Ламино-ассоциированные домены. *з* – Ядрышко-ассоциированные домены. *и* – Хромосомные территории. *к* – Polycomb-тельце. *л* – Инсуляторное тельце. *м* – PML-тельце. *н* – Тельце Кахаля. *о* – Ядерные спеклы. *п* – Комплекс ядерной поры.