

3D геномика позволяет лучше понять механизмы регуляции работы генов

(лаборатория структурно-функциональной организации хромосом)

Раскрыт механизм самоорганизации хроматиновой фибриллы в компактные структуры высших порядков (топологически-ассоциированные домены) и продемонстрирована важная роль случайных процессов в установлении и поддержании пространственной организации интерфазных хромосом. Продemonстрировано, что компактные топологически-ассоциированные домены содержат преимущественно неактивный хроматин, тогда как разделяющие их участки содержат активные гены, экспрессирующиеся в разных типах клеток (1). Предложена модель самоорганизации хроматиновой фибриллы в компактные структуры высших порядков, которая основывается на свойствах нуклеосом активного и неактивного хроматина. Правильность данной модели подтверждена с помощью компьютерных симуляций (1) (рисунок 1). Одним из важных следствий предложенной модели является то, что трехмерная организация генома устанавливается посредством стохастических взаимодействий нуклеосом и может до определенной степени различаться в индивидуальных клетках. Этот вывод подтвержден экспериментально (2), для чего разработан новый метод анализа трехмерной организации генома в индивидуальных клетках (2). Данный подход открывает возможность изучения редких событий в клеточных популяциях, в том числе событий, приводящих к возникновению раковых клеток благодаря установлению неправильной системы пространственных контактов между регуляторными элементами и контролируемыми ими генами. Уже продемонстрировано, что изменение позиционирования онкогенов внутри клеточного ядра может быть причиной развития лейкозов (3,4). В другом цикле работ показано, что усложнение трехмерной организации генома, обеспечивающей возможность создания многокомпонентных регуляторных цепей, является важным трендом в эволюции позвоночных животных (5) (рисунок 2).

1. Ulianov SV, Khrameeva EE, Gavrillov AA, Flyamer IM, Kos P, Mikhaleva EA, Penin AA, Logacheva MD, Imakaev MV, Chertovich A, Gelfand MS, Shevel'yov YY, Razin SV. (2016) Active chromatin and transcription play a key role in chromosome partitioning into topologically associating domains. **Genome Res.** 26(1):70-84.

2. Flyamer IM, Gassler J, Imakaev M, Brandão HB, Ulianov SV, Abdennur N, Razin SV, Mirny LA, Tachibana-Konwalski K. Single-nucleus Hi-C reveals unique chromatin reorganization at oocyte-to-zygote transition. **Nature** 544(7648), 110-114. doi: 10.1038/nature21711.

3. Allinne J, Pichugin A, Iarovaia O, Klibi M, Barat A, Zlotek-Zlotkiewicz E, Markozashvili D, Petrova N, Camara-Clayette V, Ioudinkova E, Wiels J, Razin SV, Ribrag V, Lipinski M, Vassetzky YS. (2014) Perinucleolar relocalization and nucleolin as crucial events in the transcriptional activation of key genes in mantle cell lymphoma. **Blood** 123, 2044-2053.

4. Germini D, Tsfasman T, Klibi M, El-Amine R, Pichugin A, Iarovaia OV, Bilhou-Nabera C, Subra F, Bou Saada Y, Sukhanova A, Boutboul D, Raphaël M, Wiels J, Razin SV, Bury-Moné S, Oksenhendler E, Lipinski M, Vassetzky YS. (2017) HIV Tat induces a prolonged MYC relocalization next to IGH in circulating B-cells. **Leukemia**. 2017 Apr 25. doi: 10.1038/leu.2017.106.

5. Kovina AP, Petrova NV, Gushchanskaya ES, Dolgushin KV, Gerasimov ES, Galitsyna AA, Penin AA, Flyamer IM, Ioudinkova ES, Gavrilov AA, Vassetzky YS, Ulianov SV, Iarovaia OV, Razin SV. (2017) Evolution of the genome 3D organization: comparison of fused and segregated globin gene clusters. **Mol Biol Evol**. 34, 492-1504. doi: 10.1093/molbev/msx100.

Рисунок 1

Мы можем исследовать пространственную организацию генома, используя суперкомпьютеры для моделирования структуры искусственных полимеров, по свойствам схожих с реальным геномом.

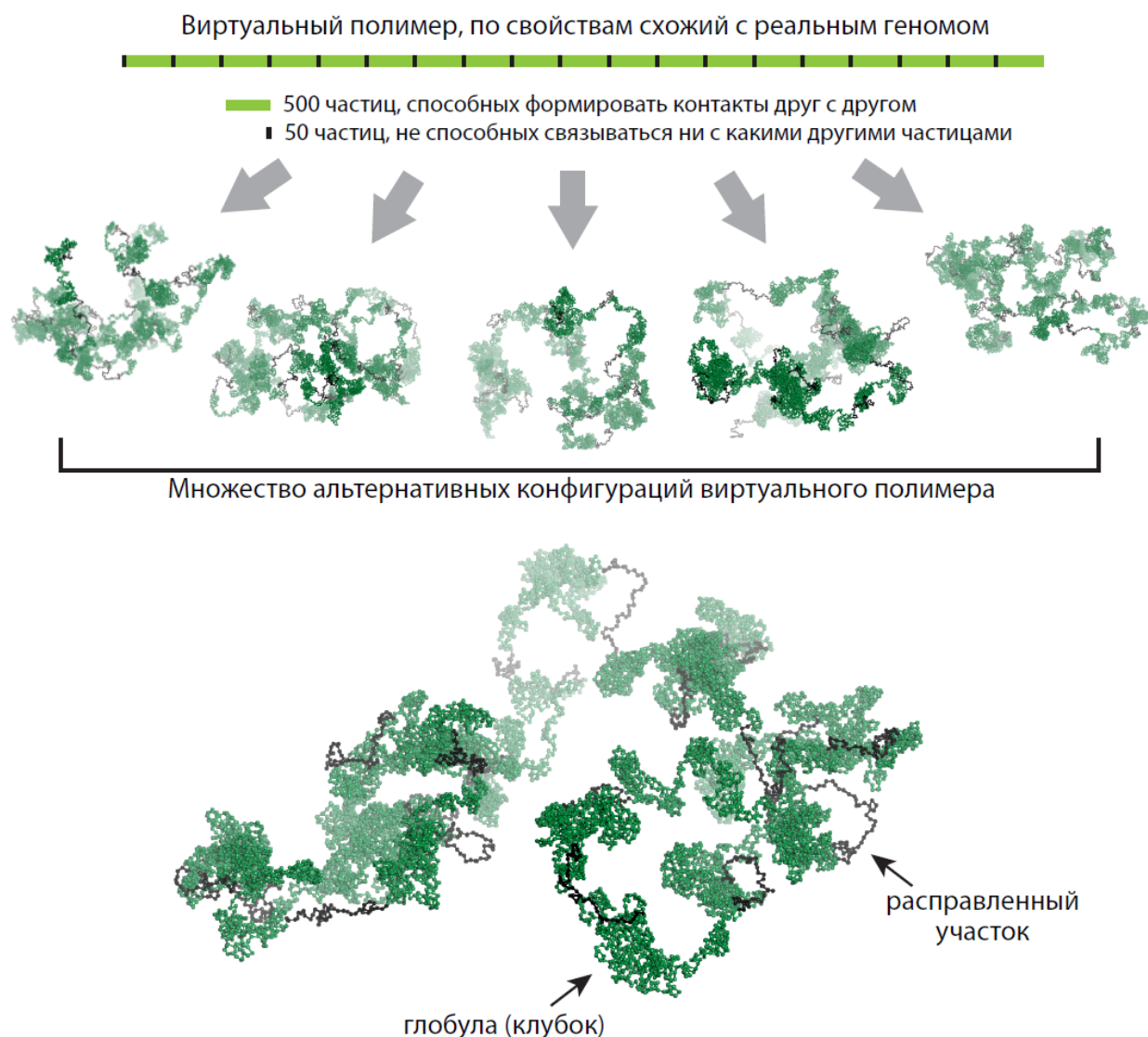


Рисунок 2

Результаты наших исследований пространственной структуры локуса глобиновых генов тропической рыбы *Danio rerio* показывают, что сегменты генома, способствующие установлению контактов между энхансерами и генами, сохраняются естественным отбором в ходе эволюции. Линейные сегменты генома, напротив, отбрасываются естественным отбором.

