

染色体领域的研究及其进展

傅美丽,李宗芸,胡方方,黄淑峰

(徐州师范大学生命科学学院,徐州 221116)

摘要: 间期核中的染色体并不是散乱分布的,而是每条染色体占据了一块特定的核区域,即染色体领域(chromosome territory, CTs),染色体领域在间期核中的排列与定位是经过严格组织的,并具有一定的动力学特征,染色体领域的这些严格的定位和空间组织与基因的表达调控密切相关。文章综述了这几个方面的研究进展。

关键词: 染色体领域;间期核;拉布尔分布;转录

中图分类号:Q343.2

文献标识码:A

文章编号:0253-9772(2006)02-0236-07

The Progress and Research of Chromosome Territories(CTs)

FU Mei-Li, LI Zong-Yun, HU Fang-Fang, HUANG Shu-Feng

(School of Life Science, Xuzhou Normal University, Xuzhou 221116, China)

Abstract: Chromosomes are non-randomly distributed in interphase nucleus, and each chromosome occupies a distinct domain in the chromosome territories (CTs), the positioning and arrangement of CTs are well-organized, at the same time, the chromosome territories have definite dynamics characteristics, the strict positioning and spatial organization of chromosome territories are closely related with gene expression regulation. This paper reviewed progress in these respects.

Key words: chromosome territories; interphase nucleus; Rab1 configuration; transcription

以前,我们对于基因表达的研究,只是孤立地分析单个基因调控的分子机制,我们所了解的基因表达调控的信息,仅仅是通过线状 DNA 中的调控元所编码的信息来说明。现在,随着大规模基因组测序的进行,对生物体基因组序列在染色体上的线性排列了解得越来越清晰,应该集中在整个细胞核中全面理解基因组的基因表达调控,因此,高度有序的染色质结构和依赖染色质复制的表观遗传学调控(Epigenetic regulation)在基因表达调控中究竟起什么样的作用,成为当前许多科学家关注的热点。

越来越多的证据表明^[1,2],核建构(Nuclear

architecture)和基因组的空间组织对单个基因的调节和基因表达程序起主要作用,因此染色质和染色体高度有序的组织在基因表达中被认为是非常重要的调节因素。尽管从大量基因组序列数据中可以知道基因和调控序列在染色体上呈线性组织形式,但是对细胞核中这些序列的空间组织、以及在不同空间和时间上基因组组织如何影响基因表达调控的,目前知之甚少。因此,为了了解真核生物体内的基因表达的控制机制,必须揭露基因组在空间上和时间上的组织结构形式^[3]。

收稿日期:2005-03-19;修回日期:2005-07-08

基金项目:国家自然科学基金(编号:30470421)和江苏省高等学校自然科学基金(编号:03KJD180215)资助[Supported by the National Natural Sciences Foundation of China (No. 30470421) and the College Natural Science Foundation of Jiangsu Province(No. 03KJD180215)]

作者简介:傅美丽(1981—),女,江苏宿迁人,硕士生,研究方向:分子细胞遗传学

通讯作者:李宗芸(1964—),女,山东日照人,教授,博士,研究方向:分子细胞遗传学。Tel: 0516-83500083; E-mail: zongyunli@xznu.edu.cn, zongyunli@yahoo.com.cn

1 染色体领域(chromosome territories, CTs)的基本特征

1.1 染色体领域概念的提出

大约在一个世纪以前,Theodore Boveri 开始研究线虫 *Ascaris* 间期核中染色质的精细布局。Boveri 的实验结果显示间期核中染色质并非随机排列,而是与有丝分裂分裂期染色体的空间排列基本相似^[4]。Wallace 利用 BrdU(bromodeoxyuridine)证实了 Boveri 的实验结果^[5],他们的实验结果表明,染色质在核中并不是随机分布,而是经过严格组织的,每条染色体在间期中都各自占据了一块特定的不重叠的核区域,即染色体领域,因此,染色体领域被定义为间期核染色质存在的一种特殊的物理状态,这个概念的提出要追溯到一个世纪以前的细胞学家 Carl Rabl, Theodor Boveri 和 Eduard Strasburger^[6~8]。

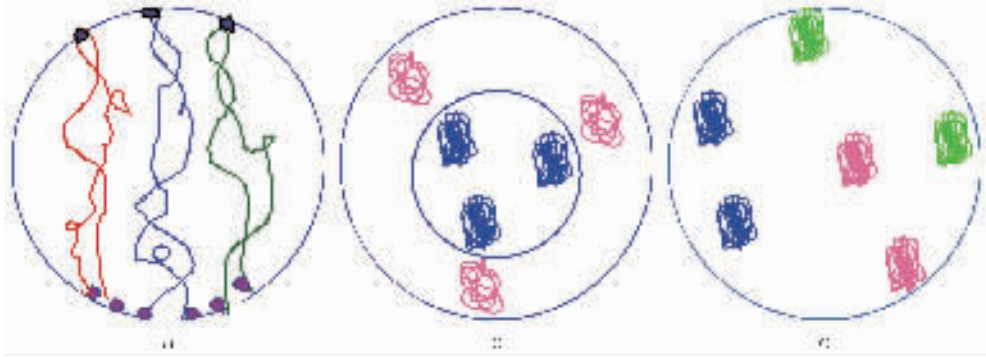


图 1 细胞中染色体定位的方式

a: 拉布尔定位:着丝粒(灰色)、端粒(粉红色);b:辐射状定位:染色体领域定位于外周或是内部依靠于其大小和基因密度;c:相对定位:领域相互之间优先定位。

Fig.1 Patterns of chromosome positioning in cells

a: Rabl configuration: centromeres (red) and telomeres (yellow); b: Radial positioning: chromosome territories towards either the periphery or the interior of the nucleus depending on their size or gene density; c: Relative positioning: chromosome territories in preferential positions relative to each other.

20 世纪 90 年代,随着科学的不断进步,人们开始发现这种 Rabl 构型并不是唯一的定位方式,在哺乳动物中这种拉布尔构型就很少见^[9],可能是不同类型细胞中染色质在核中的排列方式有很大的差异。研究表明,人类第 19 号染色体具有最大基因密度,在淋巴细胞中倾向定位于细胞的内部,相反,人类第 18 号染色体拥有最低的基因密度,倾向于定位在核外周,这种基因富集程度与内部位置的相关性并不只限制在第 18、19 号染色体上,而是存在于所

1.2 染色体领域的定位

每条染色体的遗传物质都被限定在具体的亚核区内,即染色体领域内,但是染色体在领域内的定位并不是随机的^[3,6,9]。在间期细胞核中,染色体的端粒和着丝粒分别定位在核的两极,此定位方式是 Rabl 于 1885 年提出的^[9],故将这种两极化的排列方式叫做拉布尔构型(Rabl configuration)(图 1, a),拉布尔构型确信染色体在核中的定向是保守的,能够使染色体维持完整性,而且染色体特殊的定位使得减数分裂时同源染色体配对更容易。拉布尔构型是果蝇和小麦、燕麦、黑麦、大麦等植物中普遍存在的定位方式^[9],酵母中成簇的着丝粒和端粒也呈典型的拉布尔构型^[10]。Zickler D^[11]研究发现在果蝇胚胎核中,活性基因在染色体上线性的拉布尔分布沿着整个染色体轴,但其表达水平和在染色体上的位置没有任何相关性,因此可以推测拉布尔构型中染色体的位置对基因表达的调控并不重要。

有的人类染色体上,这种与基因密度密切相关的定位方式被称为辐射状定位(Radial positioning)(图 1, b)。这种辐射状定位也存在于其他生物中,如鸡细胞核中染色质就进行辐射状定位,基因密集、早期复制的小染色质聚集在核的内部,基因稀少、晚期复制的大染色质倾向于定位在核外周^[7],高粱、水稻、玉米中也存在着辐射状分布^[9]。Hideyuki T 等人^[12]对七种灵长类动物进行比较研究显示:虽然灵长类动物在 3 000 万年的进化进程中,总的核型发生了

很大的变化,但这种与基因密度密切相关的辐射状定位方式却极度保守,这种进化保守性强烈暗示了这种定位方式功能上的作用与基因密度的密切关系。最近,Hideyuki T 等人^[13]进一步证实了这种辐射状定位在进化上的保守性,除了这种源于基因密度的辐射状定位外,还有根据基因的大小进行辐射状定位的,大的染色体朝向外周,小的染色体定位在内部^[14]。

与此同时,Parada LA^[15]还发现了染色体另外一种排列方式,即染色体相对定位方式(Relative positioning)(图 1,c),这种模式认为,染色体领域相互之间倾向于定位在较邻近的位置,对相对定位的证据主要是对有丝分裂花结(rosettes)的观察,在分裂中期,染色体短时间的以环状形式排列在赤道板上,在 rosettes 里,同源染色体在高于 90℃ 时才能分开,常常占据了完全相反的位置,延伸到间期细胞^[3]。Kuroda M 等^[16]研究发现:人类的第 12 和 16 号染色体的相对定位方式的改变可能会引起人类的脂肪瘤的发生。鼠的淋巴瘤细胞株中,两条易位的染色体就倾向于这种相对定位方式,但是在正常的脾细胞中这两条染色体的相对定位方式较保守,可能是这种领域较邻近的定位加速了染色体的重排^[15]。

在细胞核中,这 3 种定位方式的功能仍不清楚,Csirik AK 发现在有丝分裂后拉布尔分布在核中只维持了一个小时^[17]。对于辐射状定位方式,T C Hsu 曾提出了“保镖”假说,认为定位于核外周的组成型异染色质保护了内部的常染色质免受诱变剂、断裂剂及病毒等的危害,但对于这个假设到目前为止仍没有给出有力的证明^[7]。Sonja S 等人研究鸡的不同类型细胞发现,这些不同类型的细胞进行不同的辐射状定位^[18]。

虽然各种构型都有证据,但并不知道它们是否具有普遍性,拉布尔分布在哺乳动物中很少见,辐射定位也仅仅在很少的细胞类型中被证明,由于技术的因素,使得对染色体之间相对位置的精确空间定位比较困难,而且更重要的是这些模型之间并不相互排斥,同时不同的器官、组织、甚至不同的细胞类型中都有可能按照不同的规则排列各自的染色体,而且在大部分的实验体系中,观测方式是不同的,每种方式只能在一种细胞亚群中使用;另外,间期核的三维状态,相对多的染色体数目,及核中固定的参考点的缺乏,使得对其空间定位方式的识别和分析比较困难^[3],这些都有赖于实验技术方法的不断改进。

1.3 染色体领域的 CT-IC 模型

在过去的 20 年里,细胞生物学家发展了各种生物学技术及方法来研究细胞核的结构及功能,这些方法为更详尽的研究染色体领域提供了基础;随着计算机科学的发展,计算机模拟也被用来对染色体领域及核结构进行高质量的预测,且这些模拟是可以通过实验来证实和检验的^[6];Christian M 等人^[19]比较了实验测定的染色质及其计算机模拟的模型,发现计算机模拟的染色体的特异性标记位点之间的距离都在百万个碱基对到千万个碱基对之间,与通过荧光原位杂交测定的相同。综合实验及计算机模拟等各方面的数据,建立了不同的哺乳动物的核建构模型^[6,20]。

T. Cremer 和 C. Cremer 按照一定的比例,将染色体领域的模型粗略地画在一个取自活体 HeLa 细胞的细胞核的光学切片上,这就是目前被普遍接受的哺乳动物的核建构模型—CT-IC(Chromosome-Territory-Interchromatin-Compartment)模型(图 2)^[6]。从图 2a 中可以看出,染色体领域(CTs)的表面处于高度褶皱不平的状态,一个带有许多活性基因(红色)的大的染色质环从 CTs 的表面伸进了间隔区(Interchromatin compartment, IC)的空间内;图 2b 中,在 CTs 内部,染色体短臂区(绿色)、长臂区(红色)和着丝粒区(星号)是不混杂的,而是分开分布的,在染色质环上的基因(白色)离着丝粒异染色质较远而具有转录活性,相同的基因(黑色)如果处于着丝粒异染色质区则没有转录活性;密度低的染色质延伸进 IC 内,而高密度的染色质则离 IC 较远;图 2c,深棕色为高密度;亮黄色为低密度,可见 CTs 中的染色质密度并不是均一分布的;处于不同复制时期的染色质区分布的位置也是不同的,图 2d 显示了 CTs 中早期复制染色质区(绿色),中晚期复制染色质区(红色)的分布,一般中晚期复制的染色质中基因密度比较低(红色),倾向于定位在核外周,与核被膜(黄色)紧密联系,同时可以包围在核仁(nu)外周,或者也被核被膜所包围,而早期复制的染色质中基因密度较高(绿色),存在于基因密度较低各个染色质区之间;图 2e,每一个染色质区内都包含小于 1 Mb 的基因;处于严格组织的染色质结构是由不同层次的染色质纤维组成的,从拓扑学结构上来看,活性基因(白点)存在于缠绕的染色质纤维的表面,而沉默基因(黑点)可能被定位在染色质结构的内部;图 2f 中,CT-IC 模型预测:IC(绿色)包含着转录、

拼接、DNA 复制、修复等活动所需要的复合物(黄点)和大的非染色质区(黄点形成的区块);图 2g 显示的是将 1Mb 的染色质区(红色)和 IC(绿色)在这些区域间展开,间隔区 IC、活性基因和无活性基因之间的拓扑关系,在小图的上方,活性基因(白点)定位在这些区的表面,沉默基因(黑点)定位在内部,而在小图的下方,显示出转录激活前,大约 100 kb 左右的闭合的、可选择性的、包含沉默基因的染色质区转变成开放性结构。

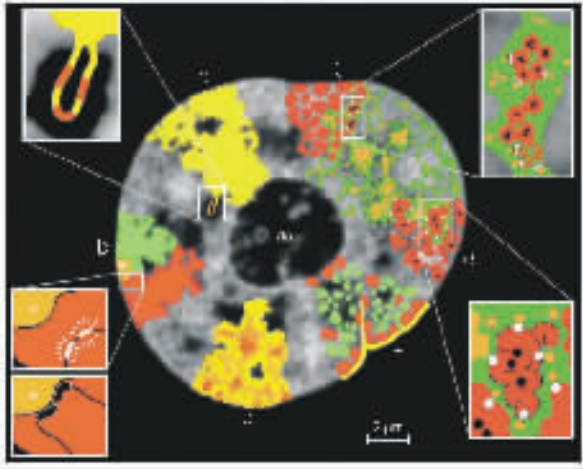


图 2 功能核建构模型^[6]

a: CTs 的表面高度褶皱不平(红色代表活性基因); b: CTs 包含了分开的染色体短臂区(绿色)、长臂区(红色)和着丝粒区(星号); c: CTs 中的染色质密度分布不均(深棕色为高密度;亮黄色为低密度); d: CT 显示了早期复制染色质区(绿色),中晚期复制染色质区(红色)。(图中黄色代表核被膜,绿色代表基因富集染色质); e: 严格组织的染色质结构由不同层次的染色质纤维组成。(白点代表活性基因,黑点代表沉默基因); f: CT-IC 模型预测 IC(绿色)包含有复合物(黄点)和大的非染色质区(黄点形成的区块); g: CTs 染色质区(红色)和 IC(绿色)延伸到这些区之间。

Fig.2 Model of functional nuclear architecture^[6]

a: CTs have complex folded surfaces. (the red denotes the active genes); b: CTs contain separate arm domains for the short (p) and long chromosome arms (q), and a centromeric domain (asterisks); c: CTs have variable chromatin density (dark brown, high density; light yellow, low density); d: CT showing early-replicating chromatin domains (green) and mid-to-late-replicating chromatin domains (red). The nuclear lamina (yellow), Gene-rich chromatin (green); e: Higher-order chromatin structures built up from a hierarchy of chromatin fibres. Active genes (white dots), Silenced genes (black dots); f: The CT-IC model predicts that the IC (green) contains complexes (orange dots) and larger non-chromatin domains (aggregations of orange dots); g: CT chromatin domains (red) and IC (green) expanding between these domains.

由此可以得出,CT-IC 模型主要观点:间期时染色质主要以不同层次的染色质纤维分布于核中,但不是完全松散的散布在核中,而是以区域状分布且区域间不重叠,即以领域(CTs)形式存在于核中,这些领域之间为间隔区,而且领域与间隔区并没有严格的界限,带有活性基因的大染色质环有可能伸进间隔区内,可能与基因的表达调控有关,因为在间隔区内包含了转录、拼接、DNA 复制、修复等相关的因子;并且一般认为活性基因定位于领域的表面及靠近核孔的部位,而无活性的基因定位于领域的内部,这一点对于基因的表达调控有重要的意义。

2 染色体领域的动力学研究

在染色体领域中,每条染色体的 DNA 都被限定在各自具体的核空间中,仅仅一小部分延伸到邻近的核空间中,由于染色体之间清晰的分隔并彼此相互靠近,它们在核中的移动也是很有限的;早期的细胞学家研究发现,在整个间期中染色体的各种结构都是维持在核中的,利用体内成像技术以及光褪色技术(Photobleaching techniques)证实了这些发现^[21]。尽管这些大的结构组织是相对静止的,例如整条染色体,但是染色质在小范围内是高度动态的,对活细胞中单个基因位点进行标记,结果表明,在限定的区域内,单个基因位点在 0.5 μm 以内的范围随机扩散;核毕竟是一个组织规则相对保守的器官,测定间期染色质的分布和移动规律、锚定位点,无疑对研究核这种有规律的分布状态的功能将起着很大的作用^[21]。

染色质在进入 G_1 期时似乎有更大的移动自由,染色体定位可能被重新建立或在此时被转变,主要的原因可能是在 M 期细胞分裂后,到 G_1 期时染色体需要恢复到间期中染色质的状态,因此 G_1 前期被浓缩的染色质开始解压缩,染色质纤维开始扩散,直到碰到核中一些静止的结构,如核被膜、核骨架等^[3],此时开始重新定位染色体,建立起特定的染色体领域^[22]。Patrick H 等通过用与乳糖阻遏蛋白融合的绿色荧光蛋白(green fluorescence protein, GFP)标记酵母中四个染色体区域,在很短的时间间隔内取样,监测到了染色体的移动和某些特异性位点的亚核位置,他们发现,在 G_1 期,染色体是高度移动的,速度在 0.5 $\mu\text{m}/10\text{ s}$,并且是依赖能量的^[23]。在果蝇中存在类似现象^[17]。而且,活细胞中

荧光标记染色体成像技术显示,在 G_1 后期, S 期, G_2 期的前期,染色体不会发生很大范围的移动,主要的原因可能是核被膜的限制^[3],由此可以推测染色体领域一旦被建立起来,在整个细胞周期中都会维持^[24]。

染色质在核中一般都是快速的小范围的移动,但是也有例外的现象,利用整个染色体及卫星特异性荧光原位杂交探针与绿色荧光蛋白融合技术,发现在哺乳动物和果蝇细胞中染色体存在大范围的移动,染色体领域从核周围迁移到内部,或者相反,这些大范围的移动往往会影响到细胞周期和转录活性,在一些情况下,这些移动影响到染色体间异染色质的相互接触或者是在 S 期的分裂^[3]。用 GFP 标记人类染色体的着丝粒发现个别的或小的着丝粒群发生定向运动,果蝇 X 染色体上 *lac^{OP}* 标记区在精母细胞核中发生定向运动,这些长距离的移动发生在 G_2 期的早期而不是晚期,可能影响精母细胞朝向减数分裂的进程^[25]。

目前对于染色体领域的动力学研究还只是处于表象研究的阶段^[21],关于染色质这种运动的机制仍然不清楚,有待进一步的研究。

3 染色体领域与基因表达调控

在离体状态下,许多元件调控基因表达的机制已经被研究得很清楚,但是还有许多调控因素了解较少,例如一些观察资料显示:将一个基因置入细胞,用适当的连接方法将其与转录因子连接,最终并不能达到自然条件下的表达水平^[26],这表明基因在染色体上的位置能够影响它的表达状态,其中的机制尚不清楚。

对于转录活性基因在核中的位置一直都是一个争论的问题。一种观点认为,转录活性基因位于染色体领域的边缘。Zirbel RM 等^[20]联合免疫荧光技术(immunofluorescence)和荧光原位杂交技术,发现小分子核糖核蛋白(snRNPs)和 RNA 转录物(来自一个整合的人类乳突淋巴瘤病毒)存在于被涂染的染色体领域外周(但是是从领域内部被排出来的),基于这个结果作者提出了一种细胞核功能建构的模型-ICD (interchromosome domain),ICD 模型认为,转录因子和拼接因子都存在于染色体领域之间的空间(包括染色体领域的表面)中,这些空间是直接通向核孔的,因此更有利于转录和拼接的进行,而且转录

物可以被直接地释放到领域间隔中,这也有利于转录物被快速方便地运送到核孔处。ICD 模型得到了不少实验证据,如 Kurz A 等^[27]发现,在肌肉细胞、成纤维细胞、HeLa 细胞株中,人类杜兴肌营养不良基因 DMD (Duchenne Muscular Dystrophy gene)、 β -球蛋白基因 HBB (human β -globin gene) 和肌球蛋白基因 MYH7 (human β -myosin HC gene) 存在于它们各自所在染色体领域的表面, Dietzel 等也证明,腺苷酸转移酶基因 ANT2 (X-chromosomal adenine nucleotide translocase genes, 定位于 Xq24-25 上) 明显受到 X 染色体失活的影响,活性 X 染色体上, ANT2 具有转录活性,位于染色体领域的边缘,但是在无活性的 X 染色体上, ANT2 基因受到 X 染色体失活的影响,失去转录活性,从而转移到染色体领域的内部;相反, ANT3 (X-chromosomal adenine nucleotide translocase genes, 定位于 Xp22.3) 没有受到 X 染色体失活的影响,在两条 X 染色体上都处于活性转录状态,因此都位于染色体领域的边缘^[28]。

另外一种观点则认为,转录活性基因存在于染色体领域的内部。Rita 等人对水稻核进行研究,发现转录起始位点存在于染色体领域的内部,而且免疫标记(BrdU 标记 RNA)结合染色体领域涂染技术也发现, RNA 转录物的运输穿过了染色体领域内部,只不过主要在解压缩状态的染色质中运输,而不是在压缩状态的染色质中^[29]。Bickmore 实验室最近的一篇文章给出了第一个关于活性基因确实存在于染色体领域内部的证据,同时认为,活性基因存在于染色体领域内部并不影响基因转录^[30]。Mahy 等人通过原位杂交分析显示 WAGR 综合征(患有 Wilm's 瘤,无虹膜,生殖泌尿道畸形及智力迟钝,伴组成上不均一性缺失染色体,包含了 WT1, RCN, PAX6 和 PAXNEB 等基因)定位于 11p13 上,这些具有转录活性的基因存在于被涂染的染色体领域内部,并不因为具有转录活性而转移到领域的表面^[30,31]。

然而,活性基因存在于染色体领域的表面或内部也并不是普遍现象, Abranches R 等人用 BrdU 结合荧光原位杂交技术检测出活性基因在整个核中都有分布^[29]。Misteli T 等^[32]认为起初低分辨率的研究显示染色体领域是不渗透性的结构,也就暗示了活性基因大部分存在于染色体领域的表面,在这里调节因子和转录因子容易进入,然而最近的研究结

果并不如此,对蛋白质在活细胞核中移动的研究表明大部分的蛋白质在体内是高度移动的,涉及到核中的每一个重要的区域,因此,蛋白质是可以透过染色体领域的。利用高分辨率的光电显微镜方法的进一步研究表明,染色体领域更像一块海绵,内部交错的网状孔形成了一个大的可进入的内表面^[33,34],也就是活性转录活性基因广泛散布于染色体领域内部,并不只集中在染色体领域的表面^[3]。

在某些情况下,基因位点远离染色体领域对基因的表达是重要的,6号染色体上携带了一个组织相容性复合体-II类基因,远离染色体领域伸出了一个环状结构^[35]。相似的例子还有很多,如在角化细胞中,包含了表面分化复合物(Epidermal differentiation complex)的基因富集区在1q21伸出了一个类似的环,而在成淋巴细胞中则没有这样的现象,在后者中这个基因是不表达的^[36]。

需要指出的是,在大多数情况下,组织特异性基因在核内的位置与其表达并没有关系。比如,脊椎动物中 α -珠蛋白基因簇并没有与异染色质区域相连,缺乏大范围的CpG甲基化,保留对DNA酶的敏感性和早期复制,甚至在 α -珠蛋白从不表达的非类红细胞中也是如此。这与 β -珠蛋白基因簇形成鲜明的对比,如对DNA酶的敏感性、珠蛋白的乙酰化和复制时间,在类红细胞与非类红细胞间有明显的区别。有趣的是,新的工作对于通过 α -珠蛋白基因簇的组蛋白乙酰化的检测,识别了一个保守的、对于类红细胞特异的乙酰化区域。这表明可以通过许多不同的策略在基因组内获得组织和发育阶段特异性的基因表达。因此,目前的工作已取得的成果很可能是仅仅抓住了表象^[4],这还值得进一步研究。

4 前景与展望

现在对染色体的空间排列已经有了一些了解,染色体在核中的位置对基因调控、与染色体配对有关的遗传学现象,以及染色体重排中的断裂点的分布等起着重要的作用。要更详细的理解核建构的分子机制及功能利用,我们必须鉴定出染色质扩散过程中被抑制的位点,揭示那些具决定作用的DNA序列,以及起抑制作用的蛋白质因子。这些研究的成功必将促进对染色体定位及移动过程的研究^[37]。

各种技术的不断出现及改进对染色体领域的研究是一个很大的促进,荧光原位杂交技术提供了一

种可以直接观测到染色质结构,包括从染色体臂、带,下至个别的基因,加之与四维成像技术(Four-dimensional imaging)的结合更促进了染色质动力学的研究,允许同时在空间上和时间上研究染色质^[38];利用碱基类似物(BrdU, CldU, IdU)可以观察到核中确定的早期及中晚期复制的染色质。利用GFP可以研究活细胞中各种特异的蛋白质,最近,各种各样颜色的荧光蛋白的出现更为研究活细胞提供了便利,也加速了研究活细胞核中的染色质和非染色质的拓扑结构、移动及动力学关系。1995年,绘制了第一个高质量的CTs的模拟图,从此,大量关于高度秩序化的染色质的结构、排列的数学、计算机模型被设计出来,最近出现的许多模型主要集中在高度秩序化的染色质结构、染色体及核建构之间的结构及功能的关系,模拟核建构的动力学因素的模式也正在进一步的研究中^[6,19]。对真核生物的功能核建构的研究将成为后基因组时代最重要的研究之一^[39]。

参考文献(References):

- [1] Dunder M, Misteli T. Functional architecture in the cell nucleus. *Biochem J*, 2001, 356(Pt 2):297~310.
- [2] Francastel C, Schubeler D, Martin D I, Groudine M. Nuclear compartmentalization and gene activity. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2000, 1(2):137~143.
- [3] Parada L, Misteli T. Chromosome positioning in the interphase nucleus. *Trends Cell Biol*, 2002, 12(9):425~432.
- [4] Baxter J, Merkenschlager M, Fisher A G. Nuclear organisation and gene expression. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14(3):372~376.
- [5] Daniele Z, Thomas C. Structure and dynamics of human interphase chromosome territories *in vivo*. *Hum Genet*, 1998, 102(2):241~251.
- [6] Thomas C, Christoph C. Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. *Nature*, 2001, 2(4):292~301.
- [7] Tanabe H, Habermann F A, Solovei I, Cremer M, Cremer T. Non-random radial arrangements of interphase chromosome territories: evolutionary considerations and functional implications. *Mutat Res*, 2002, 504(1~2):37~45.
- [8] Park P C, De Boni U. Dynamics of structure function relationships in interphase nuclei. *Life Sci*, 1999, 64(19):1703~1718.
- [9] Dong F, Jiang J. Non-Rabl patterns of centromere and telomere distribution in the interphase nuclei of plant cells. *Chromosome Res*, 1998, 6(7):551~558.
- [10] Hochstrasser M, Mathog D, Gruenbaum Y, Saumweber H, Se-

- dat J W . Spatial organization of chromosomes in the salivary gland nuclei of *Drosophila melanogaster*. *J Cell Biol*, 1986, 102(1): 112~123.
- [11] Zickler D. Meiotic chromosomes: integrating structure and function. *Annu Rev Genet*, 1999, 33: 603~754.
- [12] Hideyuki T, Cremer T. Evolutionary conservation of chromosome territory arrangements in cell nuclei from higher primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(7): 4424~4429.
- [13] Hideyuki T, Kupper K, Ishida T, Neusser M. Inter- and intraspecific gene-density-correlated radial chromosome territory arrangements are conserved in Old World monkeys. *Cytogenet Genome Res*, 2005, 108(1-3): 255~261.
- [14] Sun H B, Shen J, Yokota H. Size-dependent positioning of human chromosomes in interphase nuclei. *Biophys J*, 2000, 79(1): 184~190.
- [15] Parada L A, McQueen P G, Munson P J, Misteli T. Conservation of relative chromosome positioning in normal and cancer cells. *Curr Biol*, 2002, 12(19): 1692~1697.
- [16] Kuroda M, Tanabe H, Yoshida K, Oikawa K, Saito A, Kiyuna T, Mizusawa H, Mukai K. Alteration of chromosome positioning during adipocyte differentiation. *J Cell Sci*, 2004, 15(117): 5897~5903.
- [17] Csink A K, Henikoff S. Large-scale chromosomal movements during interphase progression in drosophila. *J Cell Biol*, 2004, 143(1): 13~22.
- [18] Sonja S, Verena S, Robert M, Thomas C, Steffen D. The architecture of chicken chromosome territories changes during differentiation. *BMC Cell Biol*, 2004, 5(1): 44~61.
- [19] Christian M, Roland E. Compartmentalization of interphase chromosomes observed in simulation and experiment. *J Mol Biol*, 1999, 285(3): 1053~1065.
- [20] Zirbel R M, Mathieu U R, Kurz A, Cremer T, Lichter P. Evidence for a nuclear compartment of transcription and splicing located at chromosome domain boundaries. *Chromosome Res*, 1993, 1(2): 93~106.
- [21] Daniel G, Jan E. Dynamics of chromosome positioning during the cell cycle. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 13(6): 664~671.
- [22] Luis A P, Jeffrey J R, Tom M. An uncertainty principle in chromosome positioning. *Trends Cell Biol*, 2003, 13(8): 393~396.
- [23] Patrick H, Thierry L, Kenji S. Chromosome dynamics in the yeast interphase nucleus. *Science*, 2001, 294(5549): 2181~2186.
- [24] Joachim W, Lothar S, Marion C, Satoshi T, Thomas C. Chromosome order in HeLa cells changes during mitosis and early G1, but is stably maintained during subsequent interphase stages. *J Cell Biol*, 2003, 160(5): 685~697.
- [25] Gasser S M. Visualizing chromatin dynamics in interphase nuclei. *Science*, 2002, 296(5572): 1412~1416.
- [26] Jackson D A. The anatomy of transcription sites. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(3): 311~317.
- [27] Kurz A, Lampel S, Lichter P. Active and inactive genes localize preferentially in the periphery of chromosome territories. *J Cell Biol*, 1996, 135(5): 1195~1205.
- [28] Steffen D, Katrin S, Graham L. The 3D positioning of ANT2 and ANT3 genes within female X chromosome territories correlates with gene activity. *Exp Cell Res*, 1999, 252(2): 363~375.
- [29] Abranches R, Alison F B, Peter J Shaw. Transcription sites are not correlated with chromosome territories in wheat nuclei. *J Cell Biol*, 1998, 143(1): 5~12.
- [30] Nicola L M, Paul E P, Susan G, Richard A B, Wendy A B. Spatial organization of active and inactive genes and noncoding DNA within chromosome territories. *J Cell Biol*, 2002, 157(4): 579~589.
- [31] Williams R R. Transcription and the territory: the ins and outs of gene positioning. *TRENDS Genet*, 2003, 19(6): 298~302.
- [32] Misteli T. Protein dynamics: implications for nuclear architecture and gene expression. *Science*, 2001, 291(5505): 843~847.
- [33] Pernette J V, Roel v D, Ineke v d K. Spatial relationship between transcription sites and chromosome territories. *J Cell Biol*, 1999, 147(1): 13~24.
- [34] Belmont A S, Dietzel S, Nye A C, Strukov Y G, Tumber T. Large-scale chromatin structure and function. *Curr Opin Cell Biol*, 1999, 11(3): 307~311.
- [35] Volpi E V, Chevret E, Jones T. Large-scale chromatin organization of the major histocompatibility complex and other regions of human chromosome 6 and its response to interferon in interphase nuclei. *J Cell Sci*, 2000, 113(9): 1565~1576.
- [36] Ruth R E W, Simon B, Denise S, Jiannis R. Subchromosomal positioning of the epidermal differentiation complex (EDC) in keratinocyte and lymphoblast interphase nuclei. *Exp Cell Res*, 2002, 272(2): 163~175.
- [37] Wallace F M. Order and disorder in the nucleus. *Curr Biol*, 2002, 12(5): 185~192.
- [38] E M M M, A E V. Four-dimensional imaging of chromatin dynamics during the assembly of the interphase nucleus. *Chromosome Res*, 2003, 11(5): 537~547.
- [39] Hans J L, Christoph C. Foreword: why study nuclear architecture? *Chromosome Res*, 2003, 11(5): 385~386.