

ПРОСТРАНСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ХРОСОМ МАЛЯРИЙНЫХ КОМАРОВ

© Г. Н. Артемов,¹ С. М. Бондаренко,¹ В. В. Широкова,¹
В. Н. Стегний,¹ И. В. Шарахов^{1, 2, *}

¹ Научно-исследовательский институт биологии и биофизики
Томского государственного университета, Томск, 634050, Россия,

и ² Политехнический институт и Государственный университет Вирджинии, Блэксбург, США;

* электронный адрес: igor@vt.edu

Малярийные комары — переносчики возбудителей опасных заболеваний человека, а также модельный объект для изучения хромосомной эволюции, организации гетерохроматина и архитектуры ядер в клетках репродуктивной системы. Исследования хромосом трофоцитов яичников нацелены на понимание механизмов, лежащих в основе межвидовых различий в пространственной организации ядер в этих клетках. Одной из важнейших задач исследований является определение молекулярной организации районов хромосом, которые образуют контакты с ядерной оболочкой. В настоящем обзоре приведены последние достижения в этой области и указаны нерешенные проблемы в понимании пространственной организации хромосом.

К л ю ч е в ы е с л о в а: малярийные комары, гетерохроматин, хромосомы, ядерная оболочка, ламина.

Гены, хромосомные сегменты и геном как целое упорядочены в пространстве ядра (Steffensen, 1977; Zorn et al., 1979; Cremer et al., 2006). Этот порядок обеспечивается взаимодействием хромосом с ядерной оболочкой и друг с другом (Куличков, Жимулев, 1976; Van Steensel, Dekker, 2010; Amendola, van Steensel, 2014). У малярийных комаров в трофоцитах яичников формируются политенные хромосомы, образующие характерные контакты с ядерной оболочкой (районы прикрепления), которые можно наблюдать с использованием световой микроскопии (Стегний и др., 1979; Sharakhov et al., 2001). Близкие виды малярийных комаров различаются по наличию или отсутствию районов прикрепления хромосом, месту расположения этих районов на хромосоме и морфологии. Исследования хромосом трофоцитов яичников малярийных комаров, описываемые в настоящей работе, нацелены на понимание механизмов, лежащих в основе межвидовых различий в пространственной организации ядер в этих клетках.

Структура и свойства участков прикрепления хромосом к ядерной оболочке

В ходе исследований были выявлены районы прикрепления хромосом двух типов. Первый тип районов прикрепления выявляется при микроскопическом анализе препаратов полудавленных и давленных ядер (Стегний, 1979, 1993; Sharakhova et al., 1999). Эти районы имеют веерообразную форму и расположены в прицентромерных районах хромосом, а также могут располагаться в интеркалярных участках, образуя характерные латеральные от-

ростки хроматиновых фибрилл (рис. 1). Районы прикрепления этого типа справедливо относить к диффузному прицентромерному и диффузному интеркалярному гетерохроматину (Шарахова и др., 1997; Sharakhov et al., 2001, 2002; Sharakhova et al., 2010). Другой тип районов прикрепления выявлен с применением иммуноокрашивания давленных препаратов хромосом антителами к главному компоненту ядерной оболочки — белку ламину В (Sharakhova et al., 2010; Артемов и др., 2013). Районы, обнаруженные с применением данного подхода, располагаются вдоль хромосомных плеч, но не на центромерных или теломерных концах, где образуются веерообразные расплетения фибрилл (рис. 2).

Недавно был предложен метод моделирования 3D-организации интерфазных ядер и расположения районов прикрепления политенных хромосом к ядерной оболочке в слюнных железах дрозофилы. Компьютерный анализ выявил 33 дополнительных прикрепления хромосом к ядерной оболочке (Kinney et al., 2014) вдобавок к 15 уже известным контактам (Hochstrasser et al., 1986). Большинство из этих новых прикреплений соответствует интеркалярному гетерохроматину. Однако три участка соответствует эухроматину. Анализ также выявил 5 районов, не имеющих контактов с ядерной оболочкой, из которых только 2 соответствуют эухроматину (Kinney et al., 2014). Полученные данные позволяют предположить, что гетерохроматическое состояние отдельных районов хромосом не может быть необходимым или достаточным условием для формирования прикрепления политенных хромосом к ядерной оболочке.

Каково влияние прикрепления хромосом к ядерной оболочке на ядерную архитектуру? Компьютерное моде-

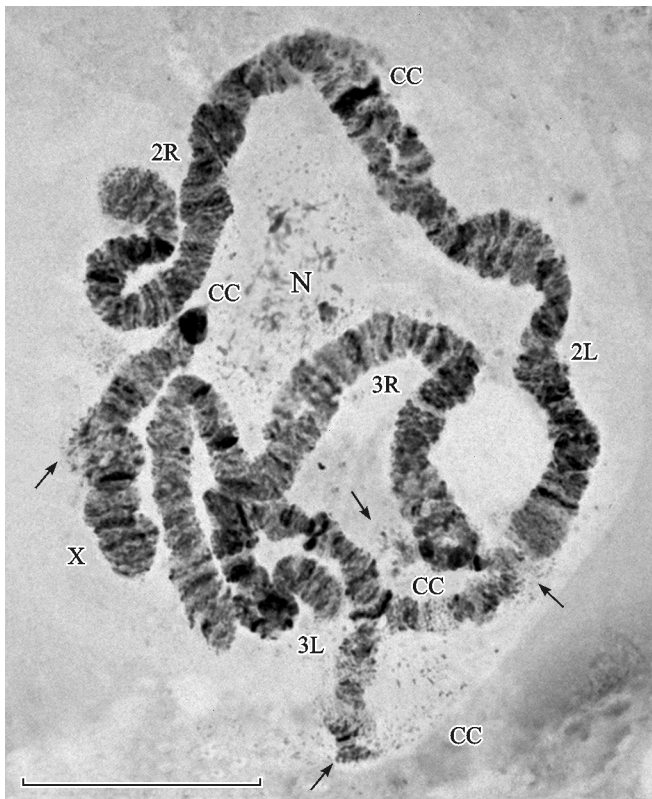


Рис. 1. Полудавленное ядро трофоцита из яичника *Anopheles messeae*.

Районы прикрепления в прицентромерных районах аутосомы 3 и в интеркалярном участке X-хромосомы указаны стрелками. Масштабный отрезок — 20 мкм.

лирование показало, что ядра с более многочисленными прикреплениями хромосом к ядерной оболочке образуют более четкие хромосомные территории и что их хромосомы переплетаются реже (Kinney et al., 2015). Внутрихромосомные и внутривлецевые контакты происходят чаще в ядрах с прикреплениями по сравнению с ядрами, где нет специфических прикреплений. В то же время между хромосомами и между плечами контакты происходят реже в ядрах с прикреплениями. Кроме того, прикрепления хромосом к ядерной оболочке увеличивают специфичность контактов между удаленными участками хромосом и плеч (Kinney et al., 2015).

Молекулярно-генетическая организация районов прикрепления хромосом к ядерной оболочке у малярийных комаров

Изучение механизмов прикрепления хромосом к ядерной оболочке — важная задача не только для понимания функционирования генома в интерфазе, но и для ответа на вопрос о том, почему близкие виды комаров различаются по особенностям контактов хромосом с ядерной оболочкой. Одним из возможных механизмов контакта хромосом с ядерной оболочкой является взаимодействие SAR/MAR-элементов с ламинном — белком ядерной оболочки. SAR/MAR-элементы — это АТ-богатые последовательности ДНК (Liebich et al., 2002), которые способны непосредственно связываться с белками внутриядерного скелета, в том числе и с ядерной ламинной (Vargicheva et al., 1996). Различия в качественном и количественном составе SAR/MAR могут быть причиной межвидовых различий ядерной архитектуры у малярийных комаров. Масштабные проекты по секвенированию геномов малярийных комаров (Neafsey et al., 2015) вселяют надежду на то, что вскоре возможно будет подробно изучить особен-

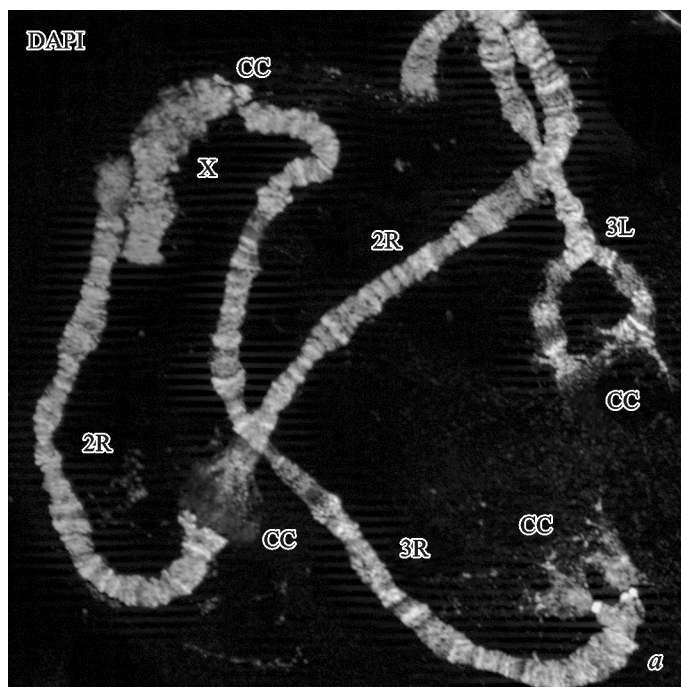


Рис. 2. Хромосомы трофоцитов яичников *Anopheles atroparvus*, окрашенные DAPI (а) и антителами к компоненту ядерной оболочки — белку ламину В (б).

ности молекулярно-генетической организации районов прикрепления хромосом трофоцитов. Однако подобный анализ усложняется тем, что районы прикрепления — гетерохроматические районы хромосом — с трудом поддаются «сборке» после секвенирования из-за высокого содержания повторяющихся последовательностей (Eichler et al., 2004; Hoskins et al., 2007; Plohl et al., 2012) либо исключаются из геномной сборки после высокопроизводительного секвенирования (Jiang et al., 2014; Sharakhov, Sharakhova, 2015). Поэтому секвенирование район-специфичных ДНК-библиотек является одним из доступных способов определения молекулярно-генетического состава гетерохроматина и районов прикрепления хромосом к ядерной оболочке (Грушко и др., 2004; Seifertova et al., 2013).

Районы прикрепления хромосом, расположенные в прицентромерных и интеркалярных областях, по-видимому, имеют существенные различия в молекулярно-генетической организации. ДНК-пробы, полученные с помощью микродиссекции из прицентромерных районов хромосомы 2 *An. atroparvus* (Грушко и др., 2004) и *Anopheles beklemishevi* (Сайджафарова и др., 2009) в экспериментах с использованием FISH, гибридизируются только с прицентромерными районами, но не с районами интеркалярного гетерохроматина. Гибридизация ДНК-пробы интеркалярного района 2b-с X-хромосомы *An. messeae* с хромосомами исходного вида и близких видов выявила сигналы как в прицентромерных районах, так и во множестве интеркалярных районов хромосомных плеч (Артемов и др., 2011). Было просеквенировано около 70 т. п. н. ДНК-пробы, полученной в результате микродиссекции района 2b-с *An. messeae* (Артемов, Стегний, 2011). В данном районе было обнаружено лишь 4 белок-кодирующие последовательности, 3 микросателлита и 6 мини-сателлитов, а также около 40 клонов библиотеки, содержащих фрагменты мобильных элементов, включая LINE, LTR ретротранспозоны и ДНК-транспозоны. Молекулярно-генетический состав района 2b-с в целом соответствует характеристикам гетерохроматических районов хромосом малярийных комаров и не противоречит типологии диффузного интеркалярного гетерохроматина, описанного для *An. gambiae* (Sharakhova et al., 2010). Анализ в программе ChrClass показал, что из 300 полученных клонов библиотеки каждый третий содержит либо SAR/MAR-последовательности, либо последовательности, потенциально способные связываться с ядерной ламинной (Артемов и др., 2015). Вероятно, контакты хромосом с ядерной оболочкой также могут обеспечиваться либо быстро эволюционирующими последовательностями ДНК, либо модификацией белкового состава хроматина.

Эволюция системы прикрепления X-хромосом к ядерной оболочке трофоцитов близких видов малярийных комаров

Хромосомы трофоцитов трех видов малярийных комаров — *An. atroparvus*, *An. messeae* и *An. beklemishevi* — были окрашены антителами к ламину В-типа (Артемов и др., 2013). Сигналы, ассоциированные с ламином, локализируются преимущественно в междисках либо латерально, как в районе 2b-с X-хромосомы и районе 32d 3R хромосомы *An. messeae*. Сигналы, ассоциированные с ламином, в одних и тех же районах хромосом в разных ядрах наблюдали с различной частотой. Обнаруженные с частотой более 75 % районы связывания ламина находятся, как

правило, в прицентромерных и прителомерных районах аутосом и в X-хромосоме. Разнообразие фиксированных инверсий в X-хромосомах не позволяет ответить на вопрос о том, расположены ли контакты хромосом с ядерной ламинной в гомеологичных районах. Между тем важно определить, происходит реорганизация системы контактов хромосом с ядерной ламинной в результате переноса инверсиями и транслокациями либо эволюция пространственной организации происходит независимо от хромосомных перестроек. Были проведены микродиссекция районов связывания ламина X-хромосом у трех близких видов малярийных комаров — *An. atroparvus*, *An. messeae* и *An. beklemishevi* — и *in situ*-гибридизация с хромосомами каждого из сравниваемых видов (Артемов и др., 2013). Анализ подтвердил, что одни гомеологичные районы хромосом разных видов в ходе эволюции могут сохранять способность связывать ламин, тогда как другие приобретают или утрачивают ее. Полученные результаты говорят о том, что перераспределение точек контактов хромосом с ядерной оболочкой может происходить не только за счет хромосомных перестроек, но и за счет изменения внутренних свойств районов хромосом. Изменение способности взаимодействовать с ядерной ламинной может достигаться через реорганизацию последовательностей ДНК, например путем увеличения или сокращения числа копий SAR/MAR. Не исключена также возможность переноса этих последовательностей мобильными элементами (Avgatova et al., 1998), перемещение которых может быть важным фактором реорганизации генома у малярийных комаров (Baker, Russell, 2011). Контакт хромосом с ядерной оболочкой также может достигаться посредством взаимодействия белков хроматина с ядерной ламинной (Mattout-Drubezki, Gruenbaum, 2003). В этом случае качественный белковый состав или набор модификаций гистонов может играть ключевую роль в модификации способности отдельных районов хромосом связываться с ламином. Кроме того, широко представленные ламиноассоциированные домены (ЛАД) хроматина могут образовывать более или менее протяженные зоны контактов с ядерной ламинной (Pickersgill et al., 2006). Так или иначе система контактов хромосом с ядерной оболочкой трофоцитов в эволюции малярийных комаров представляется довольно динамичной.

Тканеспецифичные особенности взаиморасположения хромосом в пространстве ядра у малярийных комаров

Главным отличием трофоцитов яичников от клеток соматической системы является отсутствие в ядрах этих клеток хромоцентра, типичного для клеток слюнных желез и мальпигиевых сосудов (Стегний, 1987; Стегний, Шарахова, 1991). Сохраняется ли данный принцип в других клетках без политенных хромосом? Использование 3D-FISH выявило взаиморасположение районов X-хромосомы и 3R хромосомы *An. messeae*, которые образуют видимые контакты с ядерной оболочкой в интактных ядрах трофоцитов, а также в клетках имгинальных дисков, фолликулярного эпителия и слюнных желез (Артемов et al., 2015). Оказалось, что только дифференцированные клетки слюнных желез и фолликулярного эпителия не имеют статистически достоверных различий по взаиморасположению X-хромосомы и 3R хромосомы, которые сближены друг относительно друга, что может быть объ-

яснено формированием в ядрах этих клеток хромоцентра. Наоборот, большая часть ядер трофоцитов яичников имела удаленное расположение X-хромосомы и 3R хромосомы. Недифференцированные клетки имагинальных дисков в этой системе занимают промежуточное положение по отношению к трофоцитам и клеткам фолликулярного эпителия и слюнных желез. Между тем не было обнаружено статистически достоверных различий во взаиморасположении районов прикрепления X-хромосомы и 3R хромосомы в трофоцитах *An. messeae* и *An. atroparvus*, что контрастирует с различиями в системе прикрепления хромосом к ядерной оболочке.

Накопленные в ходе изучения хромосом трофоцитов малярийных комаров данные демонстрируют сложность внутриядерной архитектуры хромосом. Наш интерес к исследованию районов контактов хромосом с ядерной оболочкой обусловлен тем, что это главный фактор, определяющий ядерную архитектуру. В большинстве районов прикрепления хромосом являются гетерохроматическими, что затрудняет исследование их молекулярно-генетической организации. Немалую роль в контактах могут играть белки хроматина и ядерного матрикса. Архитектура интерфазного ядра имеет ткане- и клеткоспецифичные особенности, что доказывает ее функциональную значимость, в то время как межвидовые различия пространственной организации хромосом у близких видов малярийных комаров и высокая изменчивость паттерна и структуры хромосомных контактов предполагают участие ядерной архитектуры в процессах видообразования. В дальнейших исследованиях мы продолжим изучение принципов пространственной организации хромосом в ядре, а также молекулярной организации районов прикрепления хромосом к ядерной оболочке в функциональном и эволюционном аспектах. В частности, необходимо определить, на каком этапе развития происходит изменение архитектуры хромосом, которая приводит к различиям клеток генеративной и соматической систем, а также какими механизмами обусловлена высокая скорость эволюции районов контактов хромосом в трофоцитах малярийных комаров.

Картирование районов связывания ламина на хромосомной карте *An. atroparvus* выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 15-14-20011), исследование тканеспецифичности пространственной организации хромосом малярийных комаров — Российского фонда фундаментальных исследований (проект 13-04-01625а), межвидовой анализ пространственной организации хромосом — программы «Научный фонд им. Д. И. Менделеева Томского государственного университета».

Список литературы

- Артемов Г. Н., Абылкасымова Г. М., Стегний В. Н. 2011. Молекулярно-цитогенетический анализ района прикрепления хромосом к ядерной оболочке трофоцитов малярийных комаров *Anopheles* комплекса «*maculipennis*». Вестн. Томск. гос. ун-та. Биология. 4 (16): 157—169. (Artemov G. N., Abilkasimova G. M., Stegnyy V. N. 2011. Molecular-cytogenetic analysis of chromosome attachment regions to nurse cells nuclear envelope in *Anopheles* malaria mosquitoes of «*maculipennis*» subgroup. Tomsk State Univ. J. Biol. 4 (16): 157—169.)
- Артемов Г. Н., Васильева О. Ю., Стегний В. Н. 2015. Сравнительный анализ последовательности ДНК района прикрепления хромосом к ядерной оболочке трофоцитов *Anophe-*

les messeae Fall. Генетика. 51 (7): 821. (Artemov G. N., Vasil'eva O. Y., Stegnyy V. N. 2015. Comparative analysis of DNA sequences of regions of X-chromosome attachment to the nuclear envelope of nurse cells *Anopheles messeae* Fall. Russ. J. Genet. 51 (7): 702—706.)

Артемов Г. Н., Сапунов Г. А., Стегний В. Н. 2013. Локализация районов XL хромосомы ассоциированных с ламинем в трофоцитах малярийных комаров. Вестн. Томск. гос. ун-та. Биология. 4 (24): 98—108. (Artemov G. N., Sapunov G. A., Stegnyy V. N. 2013. Localization of XL chromosome regions associated with lamin in nurse cells of malaria mosquitoes. Tomsk State Univ. J. Biol. 4 (24): 98—108.)

Артемов Г. Н., Стегний В. Н. 2011. Молекулярно-генетический анализ района прикрепления X-хромосомы к оболочке ядра трофоцитов яичников малярийного комара *Anopheles messeae* Fall. Генетика. 47 (10): 1307—1314. (Artemov G. N., Stegnyy V. N. 2011. Molecular genetic analysis of the X-chromosome nuclear envelope attachment region in nurse cells of the malaria mosquitoes *Anopheles messeae* Fall. Russ. J. Genet. 47 (10): 1161—1167.)

Грушко О. Г., Шарахова М. В., Шевченко А. И., Карагодин Д. А., Карамышева Т. В., Рубцов Н. Б., Стегний В. Н. 2004. Характеристика и сравнительный анализ ДНК из прицентромерного гетерохроматина хромосомы 2 *Anopheles atroparvus* V. Tiel (Culicidae, Diptera). Генетика. 40 (8): 1—10. (Grushko O. G., Sharakhova M. V., Shevchenko A. I., Karagodin D. A., Karamysheva T. V., Rubtsov N. B., Stegnyy V. N. 2004. Characterization and comparative analysis of DNA from the pericentric heterochromatin of chromosome 2 of *Anopheles atroparvus* V. Tiel (Culicidae, Diptera). Genetika. 40 (8): 1325—1335.)

Куличков В. А., Жимухев И. Ф. 1976. Анализ пространственной организации геномов *Drosophila melanogaster* на основе данных по эктопической конъюгации политенных хромосом. Генетика. 12 (5): 81—89. (Kulichkov V. A., Zhimulev I. F. 1976. Analysis of the spatial organization of *Drosophila melanogaster* genome based on ectopic pairing of polytene chromosomes. Genetika. 12 (5): 81—89.)

Сайджафарова А. О., Артемов Г. Н., Карамышева Т. В., Рубцов Н. Б., Стегний В. Н. 2009. Молекулярно-цитогенетическое изучение ДНК прицентромерного гетерохроматина хромосомы 2L у малярийного комара *Anopheles beklemishevi* (Culicidae, Diptera). Генетика. 45 (1): 59—63. (Saidzhafarova A. O., Artemov G. N., Karamysheva T. V., Rubtsov N. B., Stegnyy V. N. 2009. Molecular cytogenetic analysis of DNA from pericentric heterochromatin of chromosome 2L of malaria mosquito *Anopheles beklemishevi* (Culicidae, Diptera). Russ. J. Genet. 45 (1): 49—53.)

Стегний В. Н. 1979. Реорганизация структуры интерфазных ядер в ходе онто- и филогении малярийных комаров. ДАН СССР. 249 (5): 1231—1234. (Stegnyy V. N. 1979. Reorganization of the structure of interphase nuclei during the on to- and phylogeny of malaria mosquitoes. Dokl. Akad. Nauk SSSR. 249 (5): 1231—1234.)

Стегний В. Н. 1987. Системная реорганизация архитектоники политенных хромосом в онто- и филогенезе малярийных комаров. Генетика. 23 (5): 821—827. (Stegnyy V. N. 1987. Systemic reorganization of the architectonics of polytene chromosomes in the onto- and phylogenesis of malaria mosquitoes. Genetika. 23 (5): 821—827.)

Стегний В. Н. 1993. Архитектоника генома, системные мутации и эволюция. Новосибирск: Изд-во Новосиб. ун-та. 111 с. (Stegnyy V. N. 1993. Architectonics of genome, system mutation and evolution. Novosibirsk: Novosibirsk Univ. 111 p.)

Стегний В. Н., Шарахова М. В. 1991. Системная реорганизация архитектоники политенных хромосом в онто- и филогенезе малярийных комаров. Структурные особенности зон прикрепления хромосом к ядерной мембране. Генетика. 27 (5): 828—835. (Stegnyy V. N., Sharakhova M. V. 1991. Systemic reorganization of the architectonics of polytene chromosomes in onto- and phylogenesis of malaria mosquitoes. Structural features regional of chromosomal adhesion to the nuclear membrane. Genetika. 27 (5): 828—835.)

Шарахова М. В., Брагинцев О. П., Стегний В. Н. 1999. Пространственная организация политенных хромосом в трофоци-

тах яичниках малярийного комара *Anopheles labranchiae* Fall. Цитология. 41 (3—4): 226—229. (Sharakhova M. V., Braginetts O. P., Stegniy V. N. 1999. Spatial organization of polytene chromosomes in ovarian trophocyte nuclei of the malaria mosquito *Anopheles labranchiae* Fall. Tsitologiya. 41 (3/4): 226—229.)

Шарахова М. В., Стегний В. Н., Брагинец О. П. 1997. Межвидовые различия структуры прицентромерного гетерохроматина трофоцитов яичников и эволюция малярийных комаров комплекса *Anopheles maculipennis*. Генетика. 33 (12): 1640—1648. (Sharakhova M. V., Stegniy V. N., Braginetts O. P. 1997. Interspecies differences in the ovarian trophocyte precentromere heterochromatin structure and evolution of the malaria mosquito complex *Anopheles maculipennis*. Rus. J. Genet. 33 (12): 1640—1648.)

Amendola M., Van Steensel B. 2014. Mechanisms and dynamics of nuclear lamina-genome interactions. Curr. Opin. Cell Biol. 28: 61—68.

Artemov G., Bondarenko S., Sapunov G., Stegniy V. 2015. Tissue-specific differences in the spatial interposition of X-chromosome and 3R chromosome regions in the malaria mosquito *Anopheles messeae* Fall. PLoS ONE. 10: e0115281.

Aramova Z., Tikhonov A., Chen M., Bennetzen 1998 J. L. 1998. Matrix attachment regions and structural colinearity in the genomes of two grass species. Nucl. Acids Res. 26: 761—767.

Baker D. A., Russell S. 2011. Role of testis-specific gene expression in sex-chromosome evolution of anopheles gambiae. Genetics. 189: 1117—1120.

Baricheva E. A., Berrios M., Bogachev S. S., Borisevich I. V., Lapik E. R., Sharakhov I. V., Stuurman N., Fisher P. A. 1996. DNA from *Drosophila melanogaster* beta-heterochromatin binds specifically to nuclear lamins *in vitro* and the nuclear envelope *in situ*. Gene. 171: 171—176.

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.

Evan E. E., Royden A. C., Xinwei S., Eichler E. E. 2004. An assessment of the sequence gaps: unfinished business in a finished human genome. Nat. Rev. Genet. 5: 345—354.

Hochstrasser M., Mathog D., Gruenbaum Y., Saumweber H., Sedat J. W. 1986. Spatial organization of chromosomes in the salivary gland nuclei of *Drosophila melanogaster*. J. Cell Biol. 102: 112—123.

Hoskins R., Carlson J. W., Kennedy C., Acevedo D., Evans-Holm M., Frise E., Wan K. H., Park S., Mendez-Lago M., Rossi F., Villasante A., Dimitri P., Karpen G. H., Celniker S. E. 2007. Sequence finishing and mapping of *Drosophila melanogaster* heterochromatin. Science. 316: 1625—1628.

Jiang X., Peery A., Hall A. B. et al. 2014. Genome analysis of a major urban malaria vector mosquito, *Anopheles stephensi*. Genome Biol. 15: 459.

Kinney N. A., Onufriev A. V., Sharakhov I. V. 2015. Quantified effects of chromosome-nuclear envelope attachments on 3D organization of chromosomes. Nucleus. 6: 212—224.

Kinney N. A., Sharakhov I. V., Onufriev A. V. 2014. Investigation of the chromosome regions with significant affinity for the nuclear envelope in fruit fly — a model based approach. PLoS ONE. 9: e91943.

Liebich I., Bode J., Reuter I., Wingender E. 2002. Evaluation of sequence motifs found in scaffold/matrix-attached regions (S/MARs). Nucl. Acids Res. 30: 3433—3442.

Mattout-Drubezki A., Gruenbaum Y. 2003. Dynamic interactions of nuclear lamina proteins with chromatin and transcriptional machinery. Cell. Mol. Life Sci. 60: 2053—2063.

Neafsey D. E., Waterhouse R. M., Abai M. R. et al. 2015. Highly evolvable malaria vectors: the genomes of 16 *Anopheles mosquitoes*. Science. 347: 1258522.

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.

Plohl M., Mestrovic N., Mravinac B. 2012. Satellite DNA evolution. Genome Dyn. 7: 126—152.

Seifertova E., Zimmerman L. B., Gilchrist M. J., Macha J., Kubickova S., Cernohorska H., Zarsky V., Owens N. D. L., Sessay A. K., Tlapakova T., Krylov V. 2013. Efficient high-throughput sequencing of a laser microdissected chromosome arm. BMC Genomics. 14: 357.

Sharakhov I. V., Serazin A. C., Grushko O. G., Dana A., Lobo N., Hillenmeyer M. E., Westerman R., Romero-Severson J., Costantini C., Sagnon N., Collins F. H., Besansky N. J. 2002. Inversions and gene order shuffling in *Anopheles gambiae* and *A. funestus*. Science. 298: 182—185.

Sharakhov I. V., Sharakhova M. V. 2015. Heterochromatin, histone modifications, and nuclear architecture in disease vectors. Curr. Opin. Insect Sci. 10: 110—117.

Sharakhov I. V., Sharakhova M. V., Mbogo C. M., Koekemoer L. L., Yan G. 2001. Linear and spatial organization of polytene chromosomes of the African malaria mosquito *Anopheles funestus*. Genetics. 159: 211—218.

Sharakhova M. V., George P., Brusentsova I. V., Leman S. C., Bailey J. A., Smith C. D., Sharakhov I. V. 2010. Genome mapping and characterization of the *Anopheles gambiae* heterochromatin. BMC Genomics. 11: 459.

Steffensen D. M. 1977. Chromosome architecture and the interphase nucleus: data and theory on the mechanisms of differentiation and determination. Chromosomes Today. 6: 247.

Van Steensel B., Dekker J. 2010. Genomics tools for unraveling chromosome architecture. Nature Biotechnol. 28: 1089—1095.

Zorn C., Cremer C., Cremer T., Zimmer J. 1979. Unscheduled DNA synthesis after partial UV irradiation of the cell nucleus. Distribution in interphase and metaphase. Exp. Cell Res. 124: 111—119.

Поступила 1 XII 2015

SPATIAL ORGANIZATION OF CHROMOSOMES IN MALARIA MOSQUITOES

G. N. Artemov,¹ S. M. Bondarenko,¹ V. V. Shirokova,¹ V.N. Stegniy,¹ I. V. Sharakhov^{1, 2, *}

¹ Research Institute of Biology and Biophysics of Tomsk State University, Tomsk, 634050, Russia, and

² Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, USA;

* e-mail: igor@vt.edu

Malaria mosquitoes are vectors of dangerous human diseases and a model system for investigations of chromosome evolution, heterochromatin organization, and nuclei architecture in the cells of the reproductive system. Investigations of nurse cells chromosomes are aimed at understanding of mechanisms that cause interspecies differences in the nuclear spatial organization in these cells. One of the most important tasks of this research is the understanding of molecular organization of the chromosome regions that are attached to the nuclear envelope. In the present review, the recent achievements in this field of research are described and unsolved problems of the spatial chromosome organization are identified.

Key words: malaria mosquitoes, heterochromatin, chromosomes, nuclear envelope, lamina.