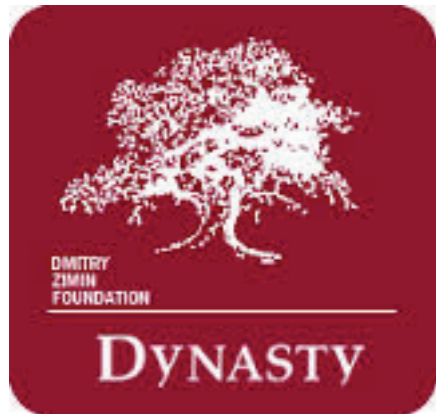


Global chromosome positioning from lamina attractions



Организация хромосом в условиях частичного притяжения к ядерной мембране

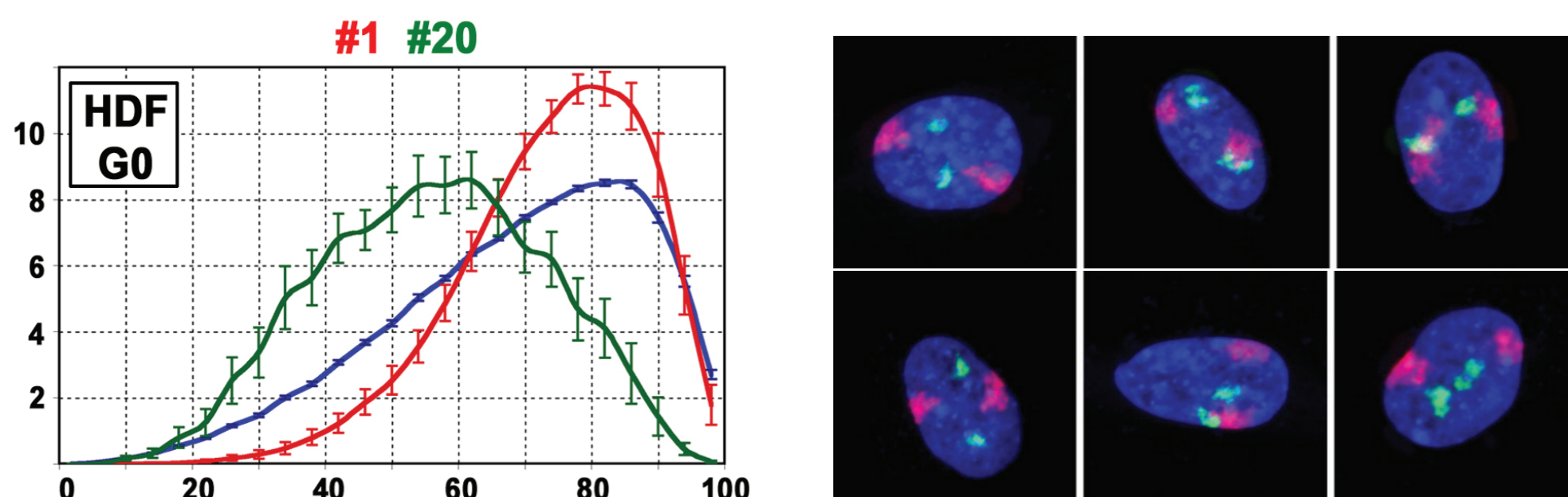
Laboratory of DNA structure:

Margarita Samborskaya, Geoffrey Fudenberg, Boryana Doyle, Polina Shpilker, Maxim Imakaev

Abstract

Many important genomic processes occur in the nucleus during interphase. While chromosome positions in the interphase nucleus are highly variable from cell-to-cell, microscopy has shown they have preferential radial positions; longer chromosomes are located towards the lamina, whereas shorter chromosomes are located more centrally. Independently, it was observed by Hi-C that the frequency of contacts between two lamina domains, or two non-lamina domains, is higher than the contact frequency between a lamina domain and a non-lamina domain. Nevertheless, it has not been shown whether frequency of contacts consistent with Hi-C can lead to preferential radial chromosome positioning. To answer this question, we developed polymer models with specific regions attracted to the lamina. We found that chromosome behavior depends largely on their lamina attraction strength and their length. The results suggest that if contact frequency agrees with Hi-C data, then chromosomes have preferential radial positions. In addition, in our simulations, shorter chromosomes have more variable radial positions from cell-to-cell as compared to longer chromosomes.

Introduction: Chromosomes Have Preferential Radial Positions in the Nucleus



Histogram of radial positions and microscopy images of chromosomes in the nucleus (Bolzer, 2005). The short, gene-rich, chromosome 20 shown in green, the long gene-poor chromosome 1 is shown in red. Chromosome 1 is positioned more towards the lamina (periphery), chromosome 20 is positioned more centrally.

How does Lamina Attraction influence chromosome positioning in the nucleus?

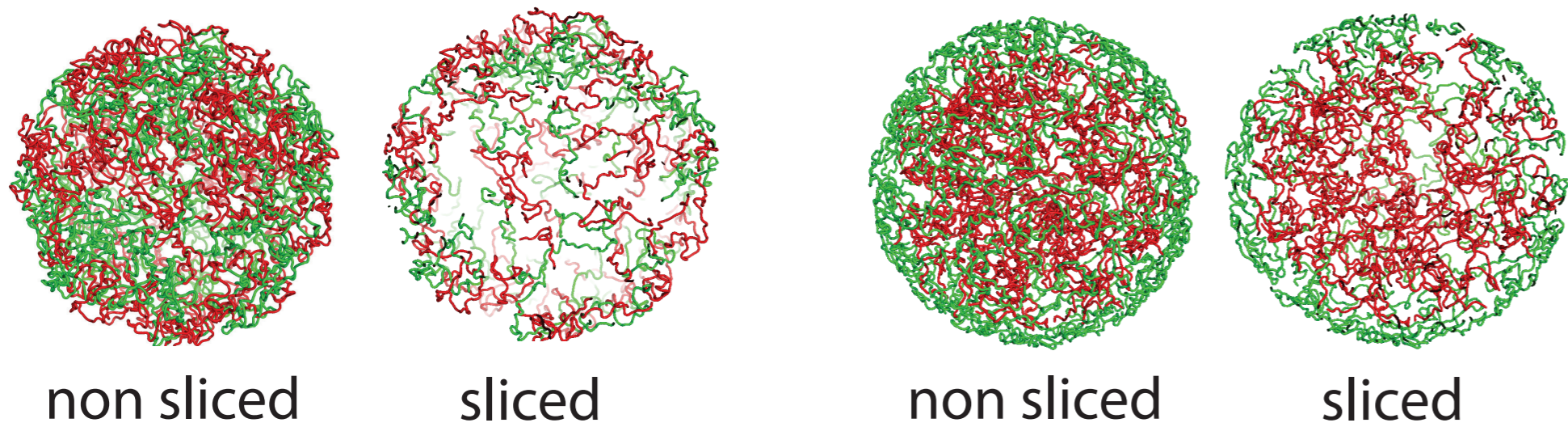


Lamina Domains in Green, Non-Lamina Domains in Red

Radial Positions of Lamina Attracted Regions Depend on Attraction Strength

Weak attraction to the lamina

Strong attraction to the lamina

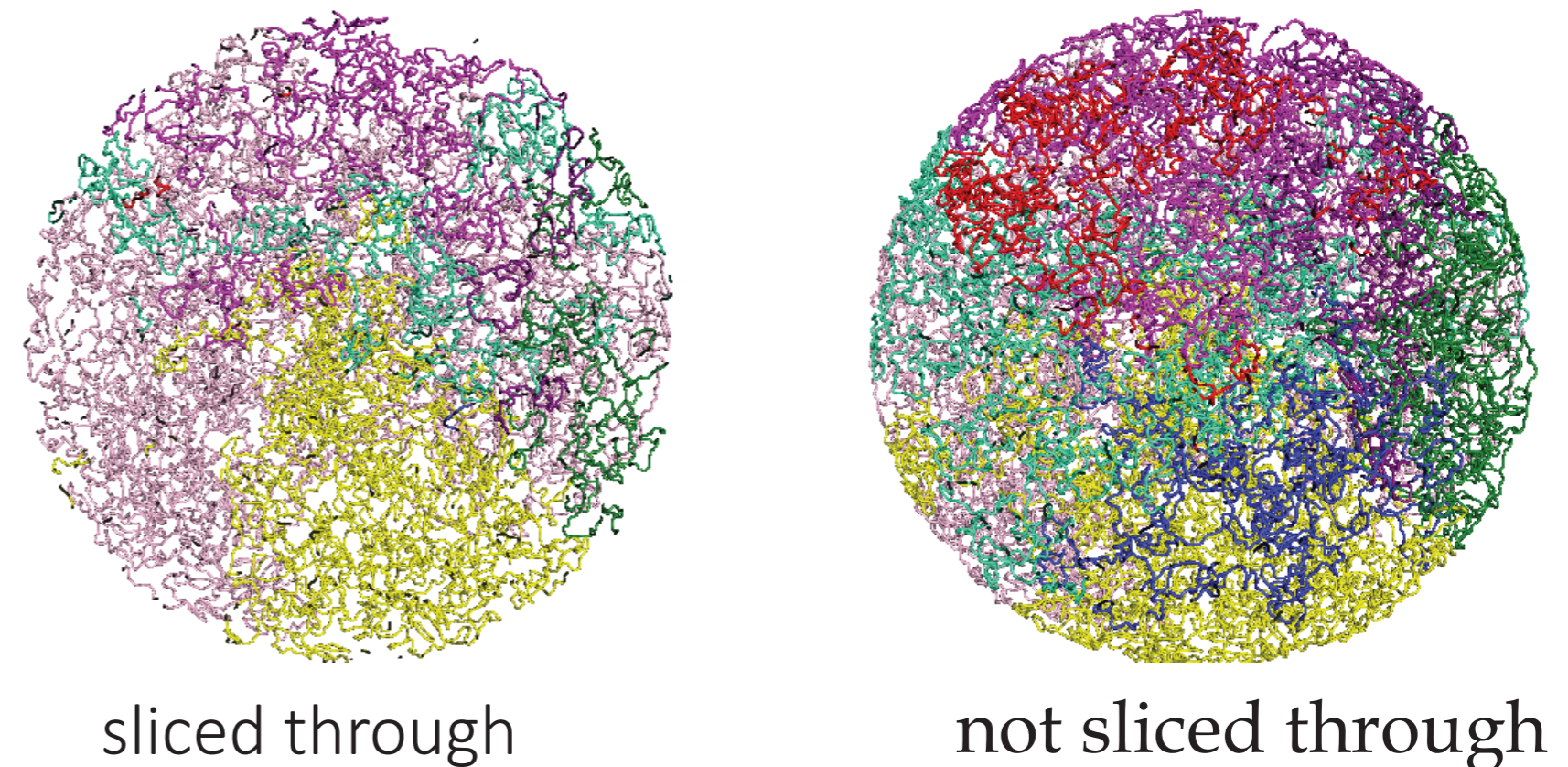


Average Contact Frequency between Chromosome Regions depends on Parameters

simulation depth	width	AA	BB	AB
1	0.1	1.0	1.047	0.940
2	0.1	5.0	1.499	1.021
3	0.5	1.0	1.312	0.886
4	0.5	3.0	3.364	2.876
5	1.0	1.0	2.551	1.763
6	1.0	3.0	3.933	5.262

AA —
BB —
AB —

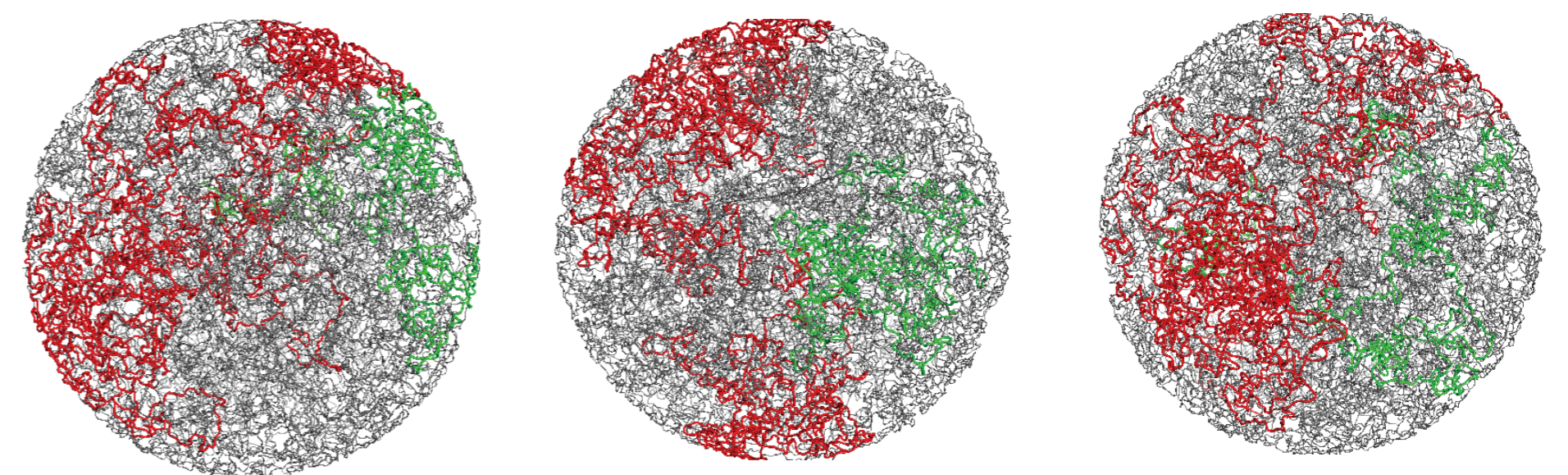
Chromosome positioning in an 8-chromosome 3200-monomer model



sliced through

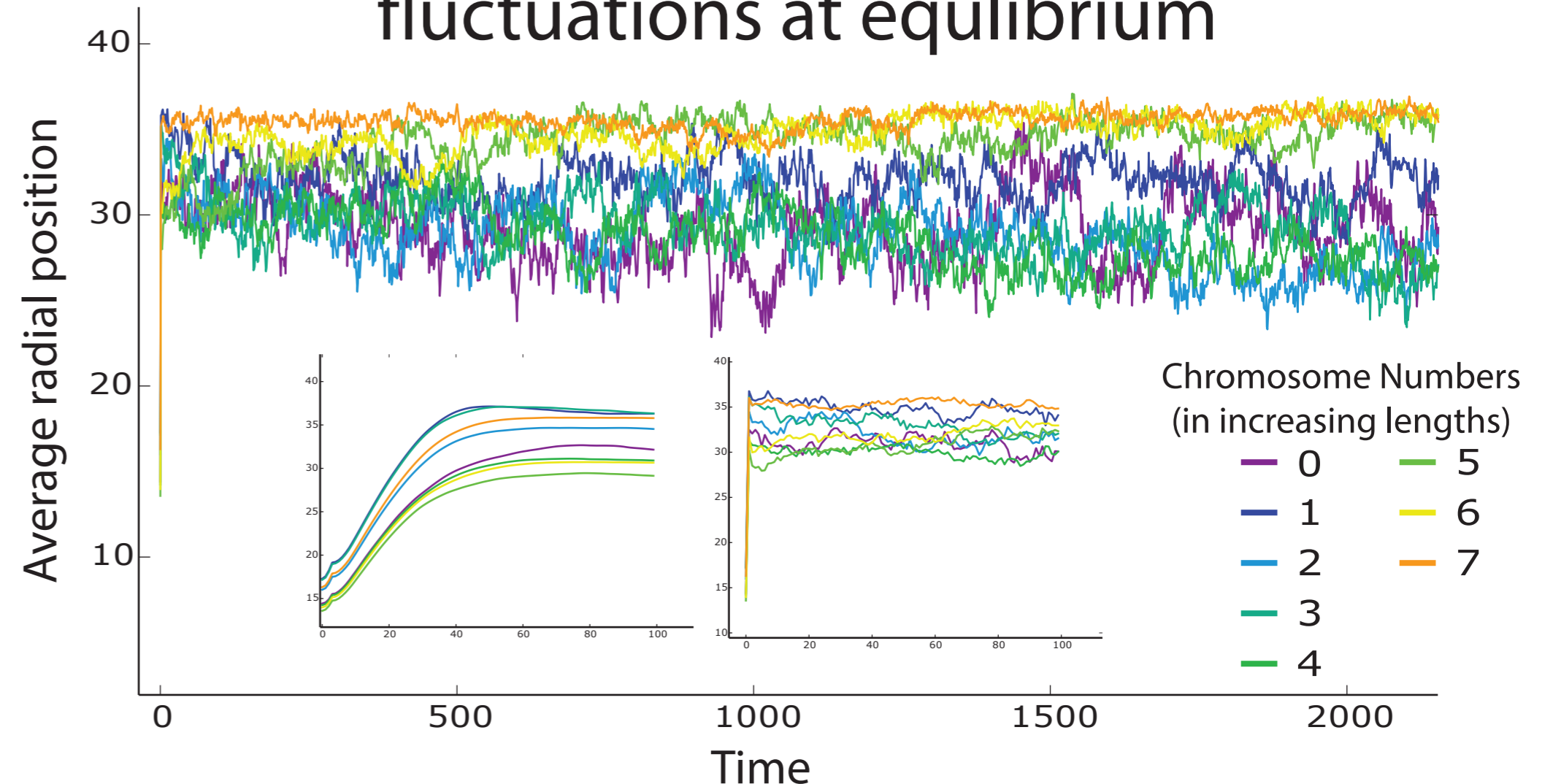
not sliced through

Simulated chromosome positions vary from cell-to-cell



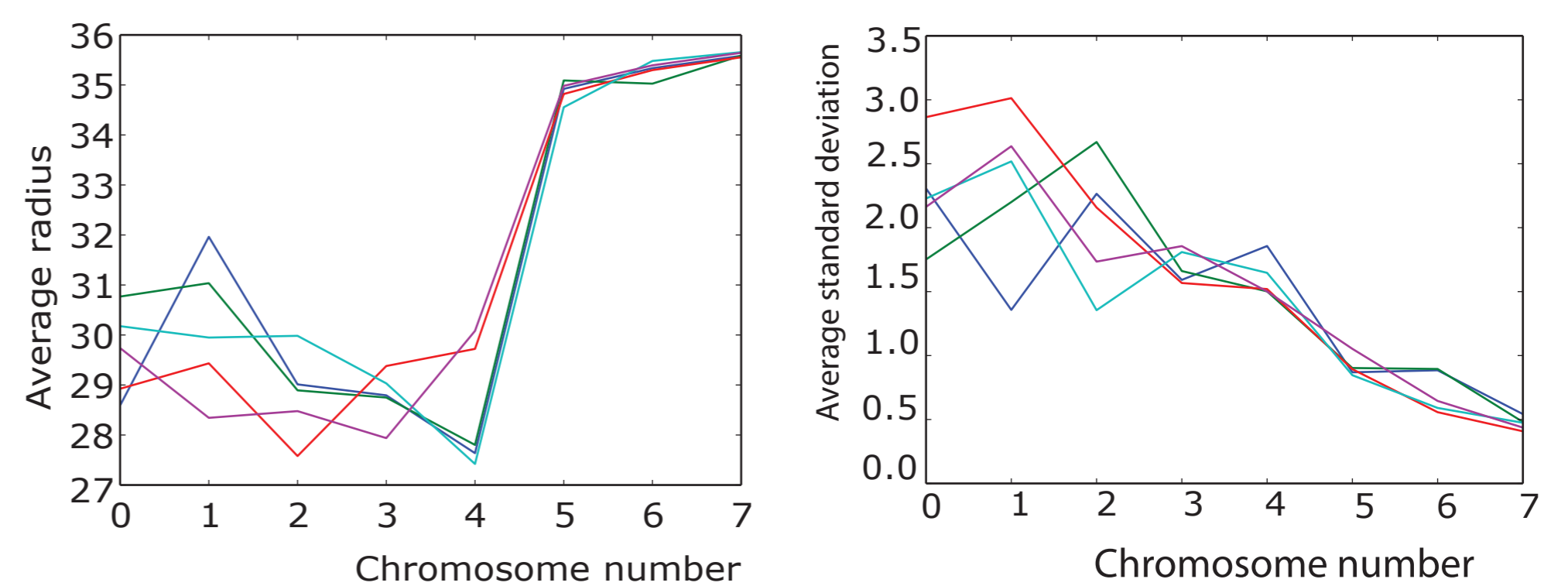
long chromosome in red; short chromosome in green

Simulated chromosome dynamics: fluctuations at equilibrium



Radial chromosome positioning depends on lamina domain size;

Radial chromosome standard deviation depends on chromosome length



Русский перевод

Многие важные геномные процессы происходят в ядре во время интерфазы. Несмотря на то, что положения хромосом в интерфазной клетке сильно изменяются от клетки к клетке, микроскопия показала, что хромосомы имеют определенную организацию – длинные хромосомы расположены ближе к периферии ядра, в то время как короткие ближе к центру. С помощью технологии Hi-C было установлено, что частота контактов между двумя мембранными доменами или двумя немембранными доменами выше, чем частота контактов между мембранным и немембранным доменами. Однако, не было показано, может ли частота контактов, удовлетворяющая данным Hi-C, соответствовать предпочтительному радиальному расположению хромосом.

Чтобы ответить на этот вопрос, мы разработали модель полимера с определенными областями, притягивающимися к ядерной оболочке. Мы выявили, что поведение хромосом сильно зависит от силы их притяжения к ядерной оболочке и от их длины. Результаты показывают, что если частота контактов совпадает с данными Hi-C, то хромосомы имеют предпочтительные радиальные расположения. Кроме того, в