


Реорганизация хроматина в процессе эритроидной дифференцировки

А.А. Хабарова¹, А.С. Рыжкова¹, Н.Р. Баттулин^{1, 2} 

¹ Федеральное исследовательское учреждение Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск, Россия

 e-mail: battulin@gmail.com

Онтогенез многоклеточного организма начинается с тотипотентной зиготы, обладающей неограниченным потенциалом дифференцировки во все имеющиеся во взрослом организме типы клеток. По мере деления и созревания клетки постепенно утрачивают потенциал, и спектр доступных путей развития сужается. Проходя последовательные этапы дифференцировки, клетки приобретают специфические функциональные и морфологические особенности, характерные для данного клеточного типа. Расшифровка механизмов, регулирующих активность генов в ходе дифференцировки, является актуальной задачей. В настоящее время трехмерная организация генома в пространстве ядра считается одним из основных уровней регуляции активности генов. Развитие методов, основанных на технологии захвата конформации хромосом, значительно расширило наше представление об организации и регуляции генома в пространстве. В частности, были описаны несколько уровней упаковки геномной ДНК, включающих такие структурно-функциональные единицы, как компартменты хроматина разных типов, топологические домены и внутридоменные локальные взаимодействия регуляторных элементов. Несмотря на значительный прогресс в этой области, точные молекулярные механизмы установления и поддержания подобной организации пока не удалось расшифровать до конца. Поэтому в последнее время все большую актуальность приобретают исследования изменений трехмерной архитектуры генома, сопровождающих ту или иную дифференцировку. Среди описанных дифференцировок эритроидная занимает особое место, так как она сопровождается экстремальной реорганизацией хроматина, а конечный продукт дифференцировки – зрелые эритроциты, у млекопитающих и вовсе не содержат ядра. Кроме того, компактизация ядра эритроидных клеток сопровождается глобальным снижением транскрипционной активности. В связи с этим глобальные изменения ландшафта хроматина, сопутствующие эритроидной дифференцировке, представляются удобной моделью для изучения общих механизмов поддержания трехмерной архитектуры генома, а также для изучения их взаимосвязи с механизмами, обеспечивающими активность генов. В обзоре мы обсудим связь последовательных изменений структуры хроматина в ходе эритроидной дифференцировки с установлением 3D архитектуры генома.
Ключевые слова: эритробласты; эритроидная дифференцировка; компактизация хроматина; 3D архитектура генома; организация хроматина.


Для цитирования: Хабарова А.А., Рыжкова А.С., Баттулин Н.Р. Реорганизация хроматина в процессе эритроидной дифференцировки. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019;23(1):95-99. DOI 10.18699/VJ19.467

Reorganisation of chromatin during erythroid differentiation

A.A. Khabarova¹, A.S. Ryzhkova¹, N.R. Battulin^{1, 2} 

¹ Institute of Cytology and Genetics, SB RAS, Novosibirsk, Russia

² Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

 e-mail: battulin@gmail.com

A totipotent zygote has unlimited potential for differentiation into all cell types found in an adult organism. During ontogenesis proliferating and maturing cells gradually lose their differentiation potential, limiting the spectrum of possible developmental transitions to a specific cell type. Following the initiation of the developmental program cells acquire specific morphological and functional properties. Deciphering the mechanisms that coordinate shifts in gene expression revealed a critical role of three-dimensional chromatin structure in the regulation of gene activity during lineage commitment. Several levels of DNA packaging have been recently identified using chromosome conformation capture based techniques such as Hi-C. It is now clear that chromatin regions with high transcriptional activity assemble into Mb-scale compartments in the nuclear space, distinct from transcriptionally silent regions. More locally chromatin is organized into topological domains, serving as functionally insulated units with cell type – specific regulatory loop interactions. However, molecular mechanisms establishing and maintaining such 3D organization are yet to be investigated. Recent focus on studying chromatin reorganization accompanying cell cycle progression and cellular differentiation partially explained some aspects of 3D genome folding. Throughout erythropoiesis cells undergo a dramatic reorganization of the chromatin landscape leading to global nuclear condensation and transcriptional silencing, followed by nuclear extrusion at the final stage of mammalian

erythropoiesis. Drastic changes of genome architecture and function accompanying erythroid differentiation seem to be an informative model for studying the ways of how genome organization and dynamic gene activity are connected. Here we summarize current views on the role of global rearrangement of 3D chromatin structure in erythroid differentiation.

Key words: erythroid differentiation; chromatin; three-dimensional organization of genome.

For citation: Khabarova A.A., Ryzhkova A.S., Battulin N.R. Reorganisation of chromatin during erythroid differentiation. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii* = *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2019;23(1):95-99. DOI 10.18699/VJ19.467 (in Russian)

Введение

Созревание эритроидных предшественников в ходе гематопоза достаточно полно охарактеризовано с точки зрения ступенчатых изменений их морфологии. Данный процесс включает значительное сокращение размера клетки, потерю митохондрий, аппарата Гольджи, эндоплазматического ретикулума и значительного числа рибосом, реорганизацию микрофиламентных структур, а также накопление гемоглобина и других эритроид-специфических белков (Moras et al., 2017). Согласно существующей модели, из мультипотентной гематопозитической стволовой клетки крови (СКК) посредством нескольких делений образуется незрелая эритроидная клетка-предшественник, названная бурст-образующей единицей эритроцитов (БОЕэ), впоследствии дающая начало колониобразующей единице – КОЕэ. Дальнейшее развитие, именуемое терминальным эритропозом, включает в себя путь от проэритробласта до ретикулоцита, который клетка проходит за четыре-пять митотических делений (см. рисунок). Образующиеся из КОЕэ проэритробласты обладают крупным ядром, занимающим почти все пространство клетки, явно различимыми ядрышками, а также имеют базофильную цитоплазму.

В ходе дальнейших стадий происходит последовательное образование базофильного, полихроматофильного и, наконец, оксифильного эритробластов. При этом диаметр клетки сокращается с 25 мкм до примерно 8 мкм. Кроме этого, ядро эритробласта подвергается значительным изменениям в ходе дифференцировки. На этапе базофильного эритробласта запускается процесс конденсации хроматина, исчезает ядрышко. Далее в цитоплазме еще более мелкого полихроматофильного эритробласта начинается аккумуляция гемоглобина, а хроматин претерпевает ряд модификаций и упаковывается еще более плотно. Затем хроматин сильно компактизованного ядра становится транскрипционно неактивным, а ядро выбрасывается из клетки (Migliaccio, 2010; Nowak et al., 2017). В финале оксифильный эритробласт дает начало двум структурам: ретикулоциту, содержащему большую часть цитоплазмы, и пиреноциту, содержащему неактивное пикнотическое ядро, окруженное тонким ободком цитоплазмы. Впоследствии ретикулоцит выходит в кровяное русло, в то время как пиреноцит подвергается деградации при участии макрофагов, которые распознают специфические маркеры на его поверхности (Yoshida et al., 2005). Несмотря на то что потеря ядра зрелыми эритроцитами является особенностью именно млекопитающих, потеря транскрипционной активности и компактизация хроматина в ходе эритроидной дифференцировки наблюдаются и у других позвоночных, в частности птиц, что указывает на

эволюционную консервативность этих процессов (Dolznig et al., 1995).

Процесс эритроидной дифференцировки сопровождается глобальной перестройкой архитектуры генома и локальными изменениями паттерна активности множества генов. Поэтому данная модель представляет огромный интерес для изучения взаимосвязи двух уровней регуляции, координирующих ход дифференцировки, особенно в свете новых методик, позволяющих более детально исследовать процессы, связанные с установлением и реорганизацией геномной архитектуры.

Принципы 3D организации генома

В ядрах эукариотических клеток существует несколько иерархических уровней укладки молекулы ДНК. Первым уровнем компактизации ДНК является 10 нм фибрилла, состоящая из молекулы ДНК, намотанной на октамер гистоновых белков. На данном уровне организации хроматина его компактизация осуществляется за счет изменения электростатических взаимодействий между N-терминальными районами гистоновых белков (Allahverdi et al., 2011).

Следующий уровень организации хроматина – петлевой, сформированный нуклеосомными фибриллами и специальными белками (Mignu, 2011). Формирование петель в интерфазном ядре происходит за счет когезинового комплекса белков, представляющего собой кольцо, сквозь которое протягивается нить ДНК, образуя петлю. В основании петли находятся два сайта связывания с белком CTCF, причем эти сайты имеют конвергентную ориентацию. Нить хроматина протягивается через когезиновое кольцо до тех пор, пока не встретится обратно ориентированный сайт белка CTCF (Fudenberg et al., 2016). Модель петлевой экструзии объясняет, каким образом взаимодействуют между собой удаленные участки ДНК и как структурирован хроматин в интерфазном ядре. Схожая модель петлевой организации описана и для метафазных хромосом, однако в ней участвуют белки конденсина I и II (Gibcus et al., 2018), которые формируют петли и массивы петель.

Компактизация

Архитектурные белки, участвующие в организации хроматина, позволяют поддерживать структуру ДНК, но вряд ли принимают активное участие в компактизации ядра, поскольку удаление таких белков приводит к нарушению структуры, но не влияет значительно на компактизацию. Вероятнее всего, на уплотнение хроматина комплексное влияние оказывают как отдельные белки, так и ионные взаимодействия. Хромосома представляет собой поли-

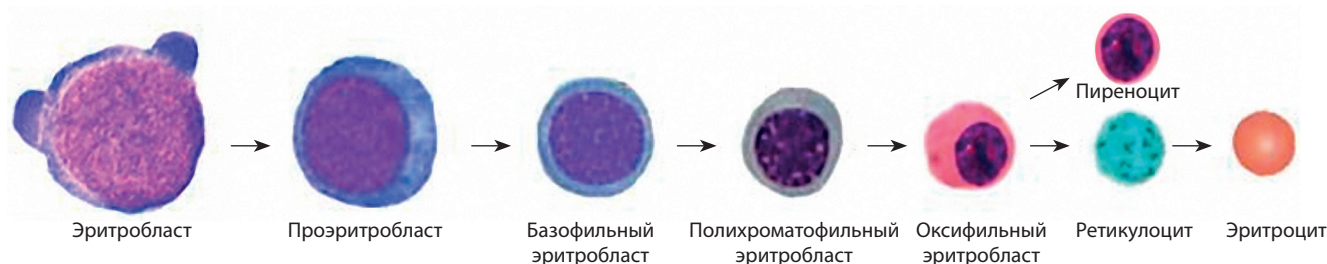


Схема терминального эритропоэза.

электролитный комплекс, поэтому уплотнение хромосом должно зависеть от того, насколько хорошо отрицательные заряды ДНК нейтрализуются, чтобы обеспечить конденсацию.

Большая часть отрицательных зарядов ДНК нейтрализуется связыванием гистонов, однако около 40 % взаимодействуют с другими положительно заряженными молекулами (Korolev et al., 2012). Наиболее распространенные внутриклеточные катионы – Na^+ , K^+ , Mg^{2+} и Ca^{2+} . Вместе с тем увеличение концентрации Mg^{2+} и Ca^{2+} в пять раз в ходе клеточного цикла указывает на активную роль этих ионов в компактизации хромосом при клеточном делении (Strick et al., 2001; Phengchat et al., 2016). Бивалентные ионы (Ca^{2+} и Mg^{2+}) создают поле, которое распространяется не только вокруг нуклеосом и линкерных последовательностей, но и затрагивает области хвостов гистонов (Gan, Schlick, 2010). Таким образом, компактизация хроматина обеспечивается комплексом взаимодействий архитектурных белков и бивалентных ионов (Kschonsak, Haering, 2015).

Компартментализация и доменная организация

На высшем уровне геном в интерфазном ядре подразделяется на два компартмента – А и В, варьирующих от единиц до десятков миллионов пар оснований (Мб) в размере (Lieberman-Aiden et al., 2009). Сегрегация компартментов коррелирует с различным функциональным состоянием хроматина и различным GC-составом. Анализ распределения хроматиновых меток показал, что компартмент А содержит преимущественно активные районы генома, тогда как компартмент В коррелирует с зонами гетерохроматина, обладающими противоположными характеристиками (Lieberman-Aiden et al., 2009; Imakaev et al., 2012).

Блоки генома, принадлежащие к одному компартменту, имеют больший потенциал к формированию контактов между собой, чем с локусами из другого компартмента, причем компартмент В в среднем характеризуется большей частотой контактов, т.е. упакован более плотно, чем А. Подобная сегрегация контактов, наблюдаемая и на внутри-, и на межхромосомных уровнях, означает, что эухроматин и гетерохроматин отделены друг от друга и имеют тенденцию к формированию своей единой и достаточно обособленной области внутри ядра. При анализе внутрихромосомных контактов на более высоком разрешении были обнаружены участки генома (~800 тыс. пар оснований), обогащенные контактами внутри себя и

обедненные контактами с геномным окружением. Такие инсулированные области были названы топологически ассоциированными доменами (ТАД) (Dixon et al., 2012), и именно они являются ключевым функциональным элементом геномной архитектуры, выступая как единицы регуляции, определяющие и ограничивающие регуляторный контекст для активности генов.

Реорганизация архитектуры хроматина в ходе эритропоэза

Поиск молекулярных механизмов функционирования, формирования и поддержания описанных выше структур в ходе клеточной дифференцировки является одной из горячих тем в геномике. В частности, регуляция перевода хроматина в суперкомпактизованное состояние в ходе эритроидной дифференцировки с последовательным выключением транскрипционной активности осуществляется на нескольких уровнях. В ядерной оболочке эритроидных предшественников формируются обширные области, в которых отсутствуют компоненты ядерной ламины, порового комплекса и ядерная мембрана. Через такие разрывы значительная фракция гистоновых белков (гистоны H3 и H4) выходит в цитоплазму и деградирует. Интересно, что остающийся в ядре H2A.Z вовлечен в регуляцию динамики расположения нуклеосом (Li et al., 2012), что говорит о его возможной роли в реорганизации хроматина в ходе терминального эритропоэза. Области таких разрывов динамичны, и их образование тесно ассоциировано с клеточным циклом: в ходе созревания ядро эритробласта проходит через несколько последовательных фаз открытого и закрытого состояния (Zhao et al., 2016). Частичный выход гистонов в цитоплазму через разрывы в ядерной оболочке и, как следствие, изменение общего заряда ДНК приводят к тому, что роль ионных взаимодействий и компенсации зарядов в упаковке хроматина значительно повышается.

Также стоит упомянуть о том, что глобальный перевод хроматина в неактивное состояние в ходе эритропоэза не связан с активностью известных архитектурных белков вроде HP1. Оказалось, критическое значение в этом процессе имеет обширное деацетилирование гистонов (Pорова et al., 2009). При этом в процессе дифференцировки распределение метки ацетилирования смещается из центральных регионов к периферии ядра, а инактивация гистоновых деацетилаз препятствует процессу конденсации хроматина, образованию сократительного актинового кольца и ядерной экструзии (Ji et al., 2010). Исходя из недавних сведений о том, что на установление

хроматиновых компартментов в большей степени влияет взаимодействие локусов внутри компартмента В, чем контакты А–А/А–В, логично предположить, что масштабное удаление метки активного хроматина приведет к значительной перестройке картины геномных взаимодействий, изменяя распределение А/В компартментов.

Другим регулятором компактизации хроматина в ходе эритроидной дифференцировки является метилтрансфераза Setd8. У млекопитающих этот фермент осуществляет монометилирование гистона H4 по Lys 20. Его активность необходима для прохождения клеточного цикла, конденсации хроматина и стабильности генома (Oda et al., 2009). Точный механизм, в соответствии с которым Setd8 модифицирует архитектуру хроматина в эритроцитах, пока не ясен. Монометилирование гистона H4 по Lys 20 потенциально может способствовать уплотнению хроматина различными способами, в том числе взаимодействуя с комплексом конденсина II, активно вовлеченным в образование крупных петель и компактизацию хроматина (Liu et al., 2010).

Считается, что картина пространственной организации типичного интерфазного ядра формируется при взаимодействии двух глобальных процессов: фазовая сепарация пытается привести хроматин в равновесное состояние, при котором весь гетерохроматин собран в едином объеме и имеет минимальную площадь соприкосновения с эухроматином, а механизм протягивания петель ДНК препятствует этому, постоянно локально перемешивая хроматин протягиванием петель сквозь кольцо когезинового комплекса (Nuebler et al., 2018). В нашей лаборатории получены данные о том, что при полной остановке транскрипции в эритроцитах курицы ядро действительно переходит в равновесное состояние: данные, полученные при помощи Hi-C и электронной микроскопии, говорят о максимально выраженной сегрегации компартментов активного и неактивного хроматина. При этом полученные карты хроматиновых взаимодействий свидетельствуют о полном отсутствии ТАДов и петель (Fishman et al., 2019). Исчезновение регуляторных петлевых взаимодействий не может быть объяснено остановкой транскрипционной активности и, соответственно, продвижения комплекса ассоциированных с транскрипцией белков, поскольку в ядрах сперматозоидов, также транскрипционно неактивных, доменная организация сохранялась. Возможно, подобная картина объясняется перемещением белков когезинового комплекса и CTCF, ответственных за данный тип взаимодействий, с ДНК в интерхроматиновое пространство, так как в ядрах активно делящихся эритробластов белок равномерно распределен по всему объему клеточного ядра, а в ядрах зрелых эритроцитов курицы CTCF диссоциирует с ДНК и находится большей своей частью на периферии ядра (Kantidze et al., 2007). Таким образом, отсутствие активного процесса протягивания петель, вероятно, позволяет установиться равновесному состоянию со строго разделенными зонами хроматина разного типа в ядрах терминально дифференцированных эритроидных клеток.

Другой неожиданной особенностью геномной организации эритроцитов курицы стало заметное увеличение частоты дальних контактов (разделенных ~20 Мб дис-

танцией), не характерное для других исследованных ранее типов клеток. Считается, что вероятность взаимодействия геномных локусов имеет тенденцию к равномерному снижению с увеличением линейного расстояния в геноме. В соответствии с известными на сегодняшний день данными, исключение составляют только плотно конденсированные метафазные хромосомы, для которых недавно также было показано локальное повышение вероятности дальних взаимодействий (Gibcus et al., 2018). Для объяснения таких контактов была предложена модель, в которой функционирующий в интерфазе когезин заменяется комплексами конденсина I и II. При участии этих белков формируется компактная структура, состоящая из двух типов вложенных петель: мелких петель, в основании которых лежит конденсин I, и объединяющих их крупных петель, сформированных конденсином II. Такой массив петель (nested loops) предположительно формирует локальное повышение плотности контактов между дальними локусами. Детали механизма, отвечающего за этот процесс в ядре зрелых эритроидных клеток, еще предстоит расшифровать. Для изучения данного феномена требуется исследовать вклад различных элементов, определяющих геномную архитектуру, таких как инсуляторный белок CTCF, кольцевые комплексы когезина и конденсина, в организацию хроматина эритроидных клеток.

Заключение

Понимание механизмов, лежащих в основе формирования глобального ландшафта хроматина, позволяет иначе взглянуть на регуляцию активности и стабильности генома. Нам известно о нескольких взаимодействующих между собой уровнях упаковки генома, от намотки ДНК на нукleosомы до образования хромосомных территорий. Некоторые из них, например мегабазные топологические домены, считаются стабильной и эволюционно консервативной функциональной единицей, характерной для генома высших эукариот. Предполагается, что процессы и факторы, формирующие и поддерживающие организацию доменов, достаточно консервативны. Они неизменны для всех клеточных типов и на разных этапах их дифференцирования, поскольку поддержание границ топологических доменов играет определяющую роль в дифференциальной активности генома.

Полученные нами данные о масштабной перестройке хроматиновых взаимодействий в ядре эритроцитов курицы, как на уровне доменов, так и на более дальних дистанциях, требуют дальнейшего изучения этих механизмов. Более удобной моделью, в том числе и за счет большей доступности геномных данных, является мышь. Анализ динамической картины хроматиновых взаимодействий на разных стадиях терминального эритропоэза, выполненный на клетках мыши, а также поиск архитектурных элементов, определяющих формирование данной картины, остаются крайне актуальной задачей.

Список литературы / References

Allahverdi A., Yang R., Korolev N., Fan Y., Davey C.A., Liu C., Nordenskiöld L. The effects of histone H4 tail acetylations on cation-induced chromatin folding and self-association. *Nucleic Acids Res.* 2011;39(5):1680-1691. DOI 10.1093/nar/gkq900.

- Dixon J.R., Selvaraj S., Yue F., Kim A., Li Y., Shen Y., Hu M., Liu J.S., Ren B. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature*. 2012;485:376-380. DOI 10.1038/nature11082.
- Dolznig H., Bartunek P., Nasmyth K., Müllner E.W., Beug H. Terminal differentiation of normal chicken erythroid progenitors: shortening of G1 correlates with loss of D-cyclin/cdk4 expression and altered cell size control. *Cell Growth Differ.* 1995;6(11):1341-1352.
- Fishman V., Battulin N., Nuriddinov M., Maslova A., Zlotina A., Strunov A., Chervyakova D., Korablev A., Serov O., Krasilova A. 3D organization of chicken genome demonstrates evolutionary conservation of topologically associated domains and highlights unique architecture of erythrocytes' chromatin. *Nucleic Acids. Res.* 2019; 47(2):648-665. Publ. online Nov. 2018. DOI 10.1093/nar/gky1103.
- Fudenberg G., Imakaev M., Lu C., Goloborodko A., Abdennur N., Mirny L.A. Formation of chromosomal domains by loop extrusion. *Cell Rep.* 2016;15(9):2038-2049. DOI 10.1016/j.celrep.2016.04.085.
- Gan H.H., Schlick T. Chromatin ionic atmosphere analyzed by a mesoscale electrostatic approach. *Biophys. J.* 2010;99:2587-2596. DOI 10.1016/j.bpj.2010.08.023.
- Gibus J.H., Samejima K., Goloborodko A., Samejima I., Naumova N., Nuebler J., Kanemaki M., Xie L., Paulson J.R., Earnshaw W.C., Mirny L.A., Dekker J. A pathway for mitotic chromosome formation. *Science*. 2018;359:eaao6135. DOI 10.1126/science.aao6135.
- Imakaev M., Fudenberg G., McCord R.P., Naumova N., Goloborodko A., Lajoie B.R., Dekker J., Mirny L.A. Iterative correction of Hi-C data reveals hallmarks of chromosome organization. *Nat. Methods*. 2012;9(10):999-1003. DOI 10.1038/nmeth.2148.
- Ji P., Yeh V., Ramirez T., Murata-Hori M., Lodish H.F. Histone deacetylase 2 is required for chromatin condensation and subsequent enucleation of cultured mouse fetal erythroblasts. *Haematologica*. 2010;95(12):2013-2021. DOI 10.3324/haematol.2010.029827.
- Kantidze O.L., Iarovaia O.V., Philonenko E.S., Yakutenko I.I., Razin S.V. Unusual compartmentalization of CTCF and other transcription factors in the course of terminal erythroid differentiation. *Biochim. Biophys. Acta*. 2007;1773(6):924-933. DOI 10.1016/j.bbamcr.2007.03.015.
- Korolev N., Allahverdi A., Lyubartsev A.P., Nordenskiöld L. The polyelectrolyte properties of chromatin. *Soft Matter*. 2012;36:1-12. DOI 10.1039/C2SM25662B.
- Kschonsak M., Haering C.H. Shaping mitotic chromosomes: From classical concepts to molecular mechanisms. *Bioessays*. 2015;37: 755-766. DOI 10.1002/bies.201500020.
- Li Z., Gadue P., Chen K., Jiao Y., Tuteja J., Schug J., Li W., Kaestner K.H. Foxa2 and H2A.Z mediate nucleosome depletion during embryonic stem cell differentiation. *Cell*. 2012;151(7):1608-1616. DOI 10.1016/j.cell.2012.11.018.
- Lieberman-Aiden E., van Berkum N.L., Williams L., Imakaev M., Ragozcy 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. Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. *Science*. 2009;326(5950):289-293. DOI 10.1126/science.1181369.
- Liu W., Tanasa B., Tyurina O.V., Zhou T.Y., Gassmann R., Liu W.T., Ohgi K.A., Benner C., Garcia-Bassets I., Aggarwal A.K., Desai A., Dorrestein P.C., Glass C.K., Rosenfeld M.G. PHF8 mediates histone H4 lysine 20 demethylation events involved in cell cycle progression. *Nature*. 2010;466(7305):508-512. DOI 10.1038/nature09272.
- Migliaccio A.R. Erythroblast enucleation. *Haematologica*. 2010;95(12): 1985-1988. DOI 10.3324/haematol.2010.033225.
- Mirny L. The fractal globule as a model of chromatin architecture in the cell. *Chromosome Res.* 2011;19(1):37-51. DOI 10.1007/s10577-010-9177-0.
- Moras M., Lefevre S.D., Ostuni M.A. From erythroblasts to mature red blood cells: Organelle clearance in mammals. *Front. Physiol.* 2017; 8:1076. DOI 10.3389/fphys.2017.01076.
- Nowak R., Papoin J., Gokhin D.S., Casu C., Rivella S., Lipton J.M., Blanc L., Fowler V.M. Tropomodulin1 controls erythroblast enucleation via regulation of F-actin in the nucleosome. *Blood*. 2017; 130(9):1144-1155. DOI 10.1182/blood-2017-05-787051.
- Nuebler J., Fudenberg G., Imakaev M., Abdennur N., Mirny L.A. Chromatin organization by an interplay of loop extrusion and compartmental segregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2018;115(29):E6697-E6706. DOI 10.1073/pnas.1717730115.
- Oda H., Okamoto I., Murphy N., Chu J., Price S.M., Shen M.M., Torres-Padilla M.E., Heard E., Reinberg D. Monomethylation of histone H4-lysine 20 is involved in chromosome structure and stability and is essential for mouse development. *Mol. Cell Biol.* 2009; 29(8):2278-2295. DOI 10.1128/MCB.01768-08.
- Phengchat R., Takata H., Morii K., Inada N., Murakoshi H., Uchiyama H., Fukui K. Calcium ions function as a booster of chromosome condensation. *Sci. Rep.* 2016;6:38281. DOI 10.1038/srep38281.
- Popova E.Y., Krauss S.W., Short S.A., Lee G., Villalobos J., Etzell J., Koury M.J., Ney P.A., Chasis J.A., Grigoryev S.A. Chromatin condensation in terminally differentiating mouse erythroblasts does not involve special architecture proteins but depends on histone deacetylation. *Chromosome Res.* 2009;17(1):47-64. DOI 10.1007/s10577-008-9005-y.
- Strick R., Strissel P.L., Gavrilov K., Levi-Setti R. Cation-chromatin binding as shown by ion microscopy is essential for the structural integrity of chromosomes. *J. Cell Biol.* 2001;155(6): 899-910. DOI 10.1083/jcb.200105026.
- Yoshida H., Kawane K., Koike M., Mori Y., Uchiyama M., Nagata S. Phosphatidylserine-dependent engulfment by macrophages of nuclei from erythroid precursor cells. *Nature*. 2005;437:754-758. DOI 10.1038/nature03964.
- Zhao B., Mei Y., Schipma M.J., Roth E.W., Bleher R., Rappoport J.Z., Wickrema A., Yang J., Ji P. Nuclear condensation during mouse erythropoiesis requires caspase-3-mediated nuclear opening. *Cell*. 2016;36(5):498-510. DOI 10.1016/j.devcel.2016.02.001.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-04-00668.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 15.10.2018. После доработки 29.11.2018. Принята к публикации 21.12.2018.