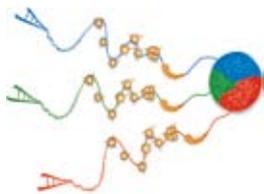


(三) 基因组的三维结构

基因组高级结构分析方法的改进有助于在高分辨率水平上揭示基因组的内部结构。

染色质相互作用在基因组功能中的重要性一直以来备受关注。阐明染色质（基因组DNA盘绕在组蛋白上形成核小体）复杂结构的技术，例如染色质构象捕获（chromatin conformation capture, 3C）及更高通量的衍生技术4C、5C可以分析长距离的染色质相互作用，但无法扩展至分析整个染色质相互反应组。

2009年底，两种新方法的出现，为绘制出全基因组范围的相互作用图谱带来了希望。Hi-C是一种3C衍生技术，它能捕获全基因组范围内的相互作用，从而揭示染色质独立于任何特殊蛋白质的更高级别的折叠原则，分辨率达1 MB。另一种方法——ChIA-PET（即采用配对端点双标记测序技术分析染色质相互作用）在碱基对的分辨率上解析了蛋白介导的功能之间的相互作用。此技术目前已用于描绘雌激素受体激活后的基因组结构组成。



图片说明：Hi-C和ChIA-PET技术揭示基因组复杂结构。

Hi-C和ChIA-PET从两个相反的方向靠近染色质相互作用组：一个提供了染色质如何在核中折叠的全景，另一个展示了特定蛋白对基因组结构的影响。为了增加它们的影响力，提供更为精细的染色质相互作用组功能图谱，两种方法都将向中心靠拢。更高的测序能力（可以读取数以百万计的碱基）以及新的分析方法将令Hi-C的分辨率最终达到1 KB。ChIA-PET在具有更多功能的蛋白如聚合酶上的应用，将鉴定出参与转录等过程的所有染色质的相互作用。叠加Hi-C图谱和ChIA-PET图谱，将为人们提供以下两方面最好的信息：1. 全基因组范围内所有独立于蛋白质的相互作用；2. 某种蛋白质诱导的功能基因作用图谱。

这些图谱可以让我们更好地理解每条染色体在生物过程和疾病，例如癌症（发生时常伴有染色体的断裂和重排）状态下的结构。了解这些重排如何影响染色质结构和功能将在了解驱动疾病进展的原因上提供一个新的独特视角。

原文检索：Nicole Rusk. (2010) Mapping genomes in 3D. *Nature Methods* 7(1): 35.

 董云巧/编译