

ПЕРИХРОМАТИНОВЫЙ КОМПАРТМЕНТ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА

© Д. С. Боголюбов

*Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург;
электронный адрес: dmitr@mail.cytspb.rssi.ru*

В обзоре обобщены сведения о перихроматиновом компартменте — особой пограничной зоне между конденсированным хроматином и интерхроматиновым пространством клеточного ядра — в свете представлений о ядерных функциях в контексте сложной ядерной архитектоники. Рассмотрены морфологические особенности, молекулярный состав и функции важнейших экстрахромосомных структур перихроматинового компартмента — перихроматиновых фибрилл (ПФ) и перихроматиновых гранул (ПГ), в том числе ядерных стресс-тельца (ЯСТ), которые являются производными ПГ в условиях теплового шока. Специальное внимание уделено особенностям молекулярного состава ПФ и ПГ в разных типах клеток и при различных физиологических условиях.

Ключевые слова: клеточное ядро, перихроматиновый компартмент, перихроматиновые фибриллы, перихроматиновые гранулы, ядерные стресс-тельца.

Принятые сокращения: гЯРNP — гетерогенные ядерные РNP, мЯРNP — малые ядерные РNP, ПГ — перихроматиновые гранулы, ПФ — перихроматиновые фибриллы, ХД — хроматиновый домен, ХТ — хромосомная территория, ЯСТ — ядерные стресс-тельца.

Модель «хромосомных территорий — интерхроматинового компартмента»

С морфологической точки зрения в клеточном ядре различают хроматин, ядрышки (как часть хромосомно-ядрышкового аппарата) и интерхроматиновое пространство. По современным представлениям, в ядре многоклеточных организмов хроматин организован в виде хромосомных территорий (ХТ) (Cremer, Cremer, 2001, 2010). Общепринято, что распределение ХТ внутри ядра, как и положение специфических участков хроматина в пределах одной ХТ, не случайно и может подвергаться существенным изменениям во время клеточной дифференцировки и в зависимости от физиологических условий (Solovei et al., 2009; Mehta et al., 2010; Schoenfelder et al., 2010). Структурными единицами ХТ являются хроматиновые домены (ХД), которые содержат ДНК в количестве от нескольких сотен тысяч до миллионов пар нуклеотидов (Ma et al., 1998; Cremer, Cremer, 2001). Структурные особенности ХД и роль динамических взаимодействий внутри одной и той же ХТ (cis-взаимодействия) и между различными ХТ (trans-взаимодействия) в осуществлении главных ядерных функций (репликации и репарации ДНК, транскрипции, сплайсинга) до сих пор окончательно не изучены (Rouquette et al., 2010). Существование в ядре ХТ, а также интерхроматинового пространства, представленного сетью каналов, или лакун, которые не содержат значительного количества ДНК, предусматривает современная модель строения клеточного ядра СТ-IC (Chromosome territory—interchromatin compartment) (Cremer et al., 2000; Cremer, Cremer, 2001, 2010; Fakan, van Driel, 2007).

Каналы интерхроматинового пространства начинаются от ядерных пор, распространяются на периферию ХТ и затрагивают их внутреннюю часть. Более широкие (≥ 400 нм) лакуны интерхроматинового пространства не содержат ДНК, но в них присутствуют различные экстрахромосомные ядерные тельца, или домены (Albiez et al., 2006). Ширина каналов интерхроматинового пространства весьма изменчива. Существенное влияние на нее оказывает броуновское движение ХД. Такая динамика обеспечивает как возможность хромосомных перестроек (Kreth et al., 2004), так и возникновение случайных взаимодействий хроматина, которые могут быть стабилизированы после случайного контакта (Lieberman-Aiden et al., 2009; Schoenfelder et al., 2010).

Модель СТ-IC подразумевает, что внутренняя, более компактная часть ХД отделена от интерхроматинового пространства слоем деконденсированного хроматина. Этот участок, структурно не обособленный от остальной части нуклеоплазмы, называют перихроматиновой областью, или перихроматиновым компартментом (perichromatin region) (Fakan, van Driel, 2007). В соматических клетках он простирается примерно на 100 нм от границы конденсированного хроматина (Albiez et al., 2006). Перихроматиновые участки ядра — основные места локализации не только новосинтезированной пре-мРНК (Fakan, van Driel, 2007), но и транскрибируемой ДНК (Niedojadlo et al., 2011). Таким образом, перихроматиновый компартмент невозможно рассматривать в обособленности от собственно хроматина.

По современным представлениям, в пределах перихроматинового компартмента осуществляются транскрипция, котранскрипционный сплайсинг, репликация и, воз-

можно, репарация ДНК (Markaki et al., 2010). В частности, фракция новосинтезированной ДНК выявлена в перихроматиновом компартменте с помощью экспериментов с использованием предшественников синтеза ДНК, меченных с помощью радиоактивных изотопов или галогенами (Fakan, Hancock, 1974; Jaunin et al., 2000). При использовании аналога реакции Фельгена (Cogliati, Gautier, 1973) такую ДНК на ультраструктурном уровне выявляли в виде тонких фибрилл, расположенных на периферии ХД. Кроме того, ДНК-полимераза α и факторы, участвующие в репликации ДНК, например циклин А и PCNA (proliferating cell nuclear antigen), также были обнаружены в связи с перихроматиновым компартментом (Sobczak-Theriot et al., 1993; Jaunin et al., 2000).

В ходе транскрипции хроматин, содержащий одиночные транскрибируемые гены, может полностью деконденсироваться и располагаться в пределах перихроматинового компартмента. С другой стороны, возможно, что только та часть гена, которая транскрибируется в данный момент времени, находится в пределах перихроматинового компартмента, а хроматин, несущий уже транскрибированные последовательности или последовательности, которые будут транскрибированы позже, входит внутрь ХД и характеризуется конденсацией более высокого порядка.

Некоторыми авторами оспаривается существование интерхроматинового пространства и перихроматинового компартмента как особых ядерных субкомпартментов (Branco, Pombo, 2006); соответственно предложена альтернативная «модель интерхроматиновой сети» (interchromatin network, ICN). Согласно этой модели, фибриллы деконденсированного хроматина (эухроматина) присутствуют как внутри ХТ, так и простираются между соседними ХТ. Модель ICN предполагает, что транскрипция и другие ядерные функции могут осуществляться вдоль деконденсированных фибрилл толщиной 10 или 30 нм (см. обзор: Rouquette et al., 2010). В любом случае факторы, необходимые для осуществления транскрипции котранскрипционного сплайсинга, репликации и репарации ДНК, поступают в перихроматиновый компартмент из интерхроматиновой области (Markaki et al., 2010), а сплайсированные мРНК в комплексе с белками (мРНП) высвобождаются в интерхроматиновую область, которая в свою очередь необходима для осуществления экспорта мРНП.

Важнейшими экстрахромосомными структурами перихроматиновых участков ядра (перихроматинового компартмента) являются перихроматиновые фибриллы (ПФ; perichromatin fibrils) и перихроматиновые гранулы (ПГ; perichromatin granules), которые можно визуализировать с помощью электронной микроскопии.

Перихроматиновые фибриллы

Перихроматиновые фибриллы (ПФ) впервые были описаны Бернаром (Bernhard, 1969) и обнаруживаются как непосредственно в участках транскрипции (Fakan et al., 1984; Smarko et al., 1999; Trentani et al., 2003), так и за их пределами. Показано, что ПФ способны мигрировать из перихроматинового компартмента, где они формируются, далеко в интерхроматиновое пространство. Этот факт установлен в ходе параллельных биохимических и автордиографических экспериментов (Fakan, Bernhard, 1973; Fakan et al., 1976, 1984; Puvion, Moyné, 1978).

Таким образом, доказана идентичность соответствующих ядерных фибрилл вне зависимости от того, в каких участках ядра они присутствуют, и термин «интерхроматиновые фибриллы», который иногда можно было встретить в старых работах (см., например: Puvion, Moyné, 1981), в настоящее время не применяется.

Индивидуальную ПФ (3—5 нм толщиной) с помощью стандартной электронной микроскопии визуализировать удается редко. Гораздо чаще выявляются фибриллярные структуры около 20 нм толщиной, которые представляют собой группы из нескольких ПФ, сближенных между собой (Monneron, Bernhard, 1969). В ядрах простейших (макронуклеус инфузории *Didinium nasutum*) толщина ПФ, наблюдаемых после обработки ультратонких срезов этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA) по Бернару (Bernard, 1969), составляет около 10 нм (Караджян и др., 2010).

В составе ПФ на ультраструктурном уровне выявлены поли(А)⁺-РНК (Smarko et al., 1999; Malatesta et al., 2010a) и коровые белки гетерогенных ядерных (гя) РНП (Fakan et al., 1984). Комплексные исследования разных лет, направленные на локализацию в составе ПФ различных РНК и белков, привели к современному представлению о ПФ как о структурах, представляющих собой пре-мРНК в комплексе с сопутствующими белками в том виде, в каком они выглядят при исследовании ультратонких срезов под электронным микроскопом. Иными словами, ПФ представляют собой «морфологическое выражение» первичных транскриптов мРНК (Fakan, 1994, 2004), а также являются местами ранних этапов процессинга пре-мРНК, которые осуществляются котранскрипционно (Fakan et al., 1984; Spector et al., 1991; Puvion, Puvion-Dutilleul, 1996; Cardinale et al., 2007).

С помощью иммунофлуоресцентной и иммуноэлектронной микроскопии установлено, что в клетках растений перихроматиновый компартмент, содержащий ПФ, представляет собой главный участок ядра, где наблюдается солокализация факторов сплайсинга — малых ядерных (мя) РНП и SR-белков (Niedojadlo et al., 2012).

Рибонуклеопротеиновая природа ПФ впервые продемонстрирована на ультраструктурном уровне с помощью иммуноэлектронной микроскопии и антител к белкам гяРНП и мяРНП (Fakan et al., 1984, 1986; Vázquez-Nin et al., 1994). ПФ, кроме того, высокочувствительны к РНКазам (Misteli, Spector, 1998), что свидетельствует о присутствии в них РНК. Диффузное свечение нуклеоплазмы, наблюдаемое на иммунофлуоресцентном уровне после использования антител к гяРНП и мяРНП, которое в действительности соответствует ПФ, визуализируемым с помощью электронной микроскопии в интерхроматиновом пространстве (Melčák et al., 2000), некоторыми авторами рассматривалось ранее лишь как фоновое (Carter et al., 1991).

Четкая связь ПФ с местами транскрипции легко прослеживается по быстрому включению в ПФ ³H-уридина (Fakan, 1994), бром-УТФ (Smarko et al., 1999; Trentani et al., 2003) или хлоруридина (Vecchio et al., 2008). С помощью специальной методики, направленной на специфическое выявление РНК в составе ПФ на ультраструктурном уровне, показано, что такая РНК внутри ПФ является в виде тонких, иногда закрученных фибрилл (Trentani et al., 2003). Суть данного высокочувствительного подхода состоит в том, что после инкорпорации бром-УТФ в живые клетки в качестве предшественника РНК, последующей подготовки материала для электрон-

ной микроскопии и выявления новосинтезированной РНК с помощью антител к бром-УТФ одновременно используют антитела, распознающие гибридные молекулы ДНК—РНК, которые присутствуют в местах транскрипции (Testillano et al., 1994). Кроме того, те же срезы обрабатывают цитратом тербия, который является чувствительным РНК-специфическим реагентом (Biggiogera, Fakan, 1998).

С помощью различных подходов в составе ПФ выявлен ряд белков, имеющих непосредственное отношение к транскрипции, осуществляемой РНК-полимеразой II, а также котранскрипционному процессингу пре-мРНК. Среди этих факторов в разное время были обнаружены собственно РНК-полимераза II (Zeng et al., 1997; Szentirmau, Sawadogo, 2000; Malatesta et al., 2010a), базальный транскрипционный фактор ТФИИ (Cmarko et al., 1999), факторы сплайсинга (Fakan et al., 1984; Spector, 1993; Visa et al., 1993a; Cmarko et al., 1999; Malatesta et al., 2010a), а также факторы процессинга 3'-конца пре-мРНК, в частности CstF (cleavage stimulation factor) и CFI_m68 (cleavage factor I) (Cardinale et al., 2007; Malatesta et al., 2010a).

Анализ транскрипции *in situ* в сочетании с иммунофлуоресцентной и иммуноэлектронной цитохимией показал, что в нейронах млекопитающих ПФ в высокой степени обогащены белком TDP-43 (Casafont et al., 2009), который является РНК- и ДНК-связывающим белком, по своей структуре родственным белкам гЯРНП. Этот полифункциональный белок участвует в различных процессах, связанных с метаболизмом РНК, и выступает, в частности, как регулятор транскрипции, альтернативного сплайсинга и как фактор стабильности мРНК (Buratti, Valle, 2010).

Ультроструктурная цитохимия с использованием комплексов фермента сфингомиелиназы с коллоидным золотом показала, что с транскрипционно активным хроматином и ПФ, расположенными в перихроматиновых участках ядра, ассоциирован сфингомиелин (Scassellati et al., 2010). Это соединение представляет собой один из главных ядерных фосфолипидов, метаболизм которого напрямую зависит от изменений, связанных с пролиферацией и дифференцировкой клеток, апоптозом и малигнизацией (Albi, Viola Magni, 2006).

По современным представлениям, ПФ являются первичным и высокочувствительным маркером изменения транскрипционного статуса клеток при различных физиологических и экспериментальных условиях; при этом обычно существует прямая взаимосвязь между плотностью ПФ и скоростью синтеза пре-мРНК (Fakan, Puvion, 1980; Fakan, 1994). Кроме того, плотность ПФ в ядре позволяет оценить функциональные корреляции между транскрипцией, процессингом пре-мРНК и метаболическим состоянием клетки. И наоборот, различные физиологические и экспериментальные условия, при которых изменяется метаболическая активность клеток, оказывают существенное влияние на плотность ПФ и на их ядерное распределение.

После искусственных обработок, ингибирующих синтез мРНК, плотность ПФ в клетках уменьшается. Еще в 1970-е годы было показано, что формирование ПФ может быть блокировано с помощью α -аманитина или 5,6-дихлоро-1- β -D-рибофуранозилбензимидазола (DRB) (Derenzini, Novello, 1976; Novello et al., 1978; Puvion et al., 1979) — известных ингибиторов РНК-полимеразы II с различным механизмом действия. В ядрах гепатоцитов регенерирующей печени крыс после обработки α -амани-

тином количество ПФ остается неизменным только в течение первых 30 мин, но уменьшается в течение 1 ч и достигает минимума через 2 ч. Наоборот, в период восстановления транскрипции в клетках, которые снова помещали в нормальные условия, плотность ПФ резко увеличивается (Derenzini et al., 1978). Быстрое и интенсивное формирование ПФ наблюдали в ядрах гепатоцитов крыс после частичной гепатэктомии или под воздействием кортизола, который активирует транскрипцию (Nash et al., 1975).

Ярким примером, иллюстрирующим изменение количества ПФ при изменении транскрипционного статуса клетки в естественных условиях, могут служить ядра ооцитов различных животных. В оогенезе многих организмов существует иногда длительный период физиологически детерминированной инактивации ядра ооцита (например, у насекомых с мероистическими яичниками). При этом опыты по инкорпорации бром-УТФ продемонстрировали у некоторых видов насекомых (*Panorpa communis* и *Tenebrio molitor*) практически полное выключение генома ооцитов из транскрипционных процессов в связи с формированием кариосферы (Bogolyubov, 2007). О кариосфере как особой ядерной структуре половых клеток см. обзоры: Gruzova, Parfenov, 1993; Bogolyubov, Parfenov, 2008.

У таких животных ПФ обнаруживаются в ядрах ооцитов более ранних, транскрипционно активных стадий, предшествующих формированию кариосферы (Bogolyubov et al., 2000; Bogolyubov, Parfenov, 2001; Баталова и др., 2005). Как исключение у некоторых насекомых с мероистическими яичниками (например, у *Tribolium castaneum*) транскрипционная активность может сохраняться на определенном уровне до конца роста ооцита (включение бром-УТФ), и в этом случае перихроматиновые участки кариосферы содержат ПФ (Bogolyubov et al., 2013). У животных с такими типами оогенеза, при которых геном ооцита не претерпевает инактивации и не формируется кариосфера, перихроматиновые участки нуклеоплазмы богаты ПФ на всех стадиях периода роста ооцитов. Примером могут служить ооциты ресничных червей, в которых ПФ выявляли с помощью иммуноэлектронной микроскопии по присутствию гиперфосфорилированной (элонгирующей) формы РНК-полимеразы II, белков-коактиваторов транскрипции СВР/p300, базального фактора транскрипции ТФИИ (Боголюбов, 2007), а также факторов сплайсинга (Боголюбов, 2000).

Однако общая закономерность, состоящая в том, что снижение транскрипционной активности ядра приводит к уменьшению плотности ПФ, не является универсальным правилом. Интересную физиологическую модель для исследования адаптивных морфофункциональных модификаций молекулярного аппарата, связанного с экспрессией генов, представляют собой клетки тех животных, которые впадают в глубокую спячку (Malatesta et al., 2008). В тканях таких животных метаболическая (в том числе РНК-синтетическая) активность клеток значительно снижается. Однако для организма период спячки вовсе не означает простое «выключение» ядер всех клеток, так как различные уровни экспрессии некоторых генов наблюдаются в определенных тканях. Во время спячки происходят значительные обратимые преобразования ядерной архитектуры: формируются многочисленные ядерные тельца, содержащие факторы транскрипции и сплайсинга, структурные и молекулярные модификации претерпевают ядрышко и хроматин. При переходе к эутермии ядра

клеток возвращаются к своему первоначальному морфологическому состоянию; в частности, подвергаются разборке различные РНП-содержащие ядерные тельца (Malatesta et al., 2001).

Что касается ПФ, то в условиях спячки не происходит существенных структурных изменений последних: они сохраняют те же особенности строения, состава и расположения, как при эутермии (Biggiogera et al., 2008). Авторы объясняют свои наблюдения, с одной стороны, возможностью согласованного и постепенного снижения транскрипционной и трансляционной активности клеток при переходе к спячке, при котором сохраняется баланс между скоростью синтеза и экспорта мРНК. С другой стороны, низкая температура тела животных в состоянии глубокой спячки может замедлять миграцию ПФ, что приводит к их удержанию в ядре. Этой же причиной можно, по-видимому, объяснить необычные на первый взгляд картины значительной аккумуляции ПФ в ядрах культивируемых клеток при воздействии холодового шока (Puvion, 1977). Кроме того, несмотря на снижение транскрипционной активности ядер в условиях спячки, транскрипция никогда не прекращается полностью; соответственно новые ПФ продолжают постоянно формироваться (Bocharova et al., 1992).

При низком содержании транскрипционных факторов в клетках различных тканей, которые играют разную роль при выходе из спячки, ПФ характеризуются разным количеством факторов процессинга пре-мРНК (Biggiogera et al., 2008). Например, скопления ПФ, которые можно наблюдать в адипоцитах головного мозга (клетках, ответственных за термогенез во время раннего пробуждения), богаты факторами эндонуклеолитического расщепления (cleavage factors) 3'-конца пре-мРНК. Напротив, ПФ ядер гепатоцитов содержат преимущественно факторы сплайсинга. Это означает, что во время спячки ПФ, накапливающиеся в ядре, характеризуются определенным уровнем созревания, что может способствовать наиболее эффективной реактивации метаболической активности ядра при переходе к эутермии.

Молекулярный состав ПФ изменяется и в условиях теплового шока. Как известно, в этих условиях наблюдается сверхэкспрессия некоторых белков, постоянно присутствующих в клетке, а другие белки появляются только после шока. Показано, что в условиях теплового шока белок Hsp90 начинает интенсивно поступать в ядро, где он ассоциирует с ПФ. Напротив, мяРНП перестают выявляться в ПФ (Biggiogera et al., 2008). Не совсем ясно, имеет ли место при этом конкуренция за один и тот же связывающий эпитоп или же данный факт отражает возможную защитную роль белков теплового шока по отношению к пре-мРНК, которая состоит в блокировке сплайсинга в условиях стресса.

Как отмечалось, высокая плотность ПФ в ядре может наблюдаться не только в транскрипционно активных клетках. Например, можно было бы ожидать, что в условиях экспериментального прекращения синтеза АТФ плотность ПФ в ядре должна снижаться, поскольку транскрипция как активный процесс при этом выключается. Тем не менее существенного снижения количества ПФ в таких условиях не происходит (Biggiogera et al., 2008). Возможно, эти наблюдения можно объяснить блокадой предполагаемого активного движения ПФ к ядерным порам.

Транскрипцию можно регулировать путем внедрения в клетку *in vivo* антител к ядерным факторам, вовлечен-

ных в процессинг пре-мРНК (Trentani et al., 2006). На ультраструктурном уровне авторы показали, что антитела (например, к Sm-эпитопу¹ мяРНП или белкам гяРНП) проникают в ядро и связываются, в частности, с ПФ. Это приводит к значительной гетерохроматинизации клетки и снижению транскрипционной активности (опыты с использованием бромо-УТФ). Однако ПФ при этом сохраняются в морфологически неизменном виде, что может отражать нарушение ядерно-цитоплазматического экспорта ПФ при связывании их с антителами. С другой стороны, антитела, связавшиеся с ПФ, могут способствовать защите этих структур от действия эндогенных нуклеаз.

Еще одной удобной моделью для изучения структуры и функций клеточного ядра на фоне изменения метаболизма клетки является физиологическое старение. Как известно, старение клетки состоит в прогрессирующем ухудшении согласованной работы ее молекулярного аппарата, а также в нарушении нормального хода событий, необходимых для поддержания жизнеспособности и пролиферации (Jameson, 2004). В частности, молекулярный аппарат, который обеспечивает процессинг пре-мРНК, включая сплайсинг, подвергается ряду изменений, которые связаны с ослаблением синтеза пре-мРНК при старении клетки (Meshorer, Soreq, 2002). Эти молекулярные изменения находят отражение в структурных изменениях клеточного ядра.

Так, в ядрах гепатоцитов 28-месячных (физиологически старых) крыс обнаруживаются значительные скопления ПФ, которые иногда могут быть сгруппированы в кластеры (Malatesta et al., 2003). Однако такие ПФ по своим цитохимическим характеристикам в отношении РНК-полимеразы II, поли(А)⁺-РНК, факторов сплайсинга (мяРНП, SC35) и процессинга 3'-конца пре-мРНК (CstF, CFI_m68) не отличаются от ПФ, рассеянных в интерхроматиновом пространстве (Malatesta et al., 2010a).

При старении скопления ПФ обнаруживаются также в ядрах мышечных клеток и клеток-сателлитов тех же мышечных волокон (Malatesta et al., 2009, 2010b). В составе таких ПФ возрастает количество фактора CstF. Авторы полагают, что в процессе старения зрелые и потенциально функциональные мРНП вместе с факторами их процессинга аккумулируются в ядрах в форме ПФ (а также ПГ; см. ниже), по всей видимости за счет изменений механизмов внутриядерного и (или) ядерно-цитоплазматического транспорта. В свою очередь эти изменения вносят вклад в связанное со старением уменьшение реактивности ядра по отношению к метаболическим потребностям клетки.

Что касается возможности миграции ПФ из перихроматинового компартмента в интерхроматиновое пространство (см. выше), это предположение нашло подтверждение в ходе недавних исследований (Daguenet et al., 2012). Авторы показали, что в клетках млекопитающих (линии HeLa, MCF7 и Sk-Br3) посттранскрипционный сплайсинг и сборка коровой части комплекса связи экзон-экзон (exon junction complex, EJC), необходимого, в частности, для экспорта мРНК, осуществляются в особых субдоменах — perispeckles (не путать с paraspeckles — см.: Fox, Lamond, 2010), ассоциированных с кластерами интерхроматиновых гранул (ядерными speckles). Область perispeckles содержит многочисленные ПФ; соответст-

¹ Фактически данные антитела (Y12) распознают симметричные диметиларгинины (sDMA), которыми богат данный участок (Brahms et al., 2000).

венно этот регион оказывается обогащенным поли(А)⁺-РНК и активной РНК-полимеразой II (Daguenet et al., 2012).

Не совсем очевидно, насколько *perispeckles* являются универсальными субдоменами. По-видимому, не во всех типах клеток на ультраструктурном уровне обнаруживается специальная зона, которая могла бы соответствовать *perispeckles*. Не исключено, что в подобных случаях поздний процессинг мРНК в форме ПФ (посттранскрипционный сплайсинг) и сборка ЕЖС могут осуществляться непосредственно в кластерах интерхроматиновых гранул (*speckles*) (Schmidt et al., 2009).

Перихроматиновые гранулы

Другими важнейшими РНП-содержащими структурами перихроматинового компартмента являются ПГ, впервые описанные более полувека тому назад в ядрах соматических клеток млекопитающих (Watson, 1962). ПГ — универсальные и эволюционно консервативные структуры. Кроме клеток млекопитающих они описаны в клетках некоторых насекомых (Locke, Huie, 1980; Bogolyubov, Parfenov, 2001), моллюсков (Романова, 1978), плоских червей (Volonterio, Ponce de León, 2004), кишечнополостных (Raikova, 1980), простейших (Esponda et al., 1983; Alverca et al., 2006) и растений (Agredano-Moreno, Jiménez-García, 2000; Jiménez-Ramírez et al., 2002).

Типичные ПГ имеют высокую электронную плотность (Monneron, Bernhard, 1969). Их диаметр составляет в среднем 40—55 нм. Характерная морфологическая особенность многих ПГ состоит в наличии периферического электронно-прозрачного «гало» шириной 20—25 нм. В этом случае размер ПГ вместе с гало в среднем составляет около 70 нм. В интерфазном ядре ПГ, как и ПФ, наиболее часто обнаруживаются на периферии конденсированного хроматина, с которым могут быть связаны тонкофибрилярным материалом (Monneron, Bernhard, 1969; Daskal, 1981). Во время митоза ПГ обнаруживаются преимущественно вокруг хромосом (Puvion, Moyné, 1981).

В ядрах различных клеток ПГ в большинстве случаев располагаются поодиночке, но иногда могут формировать кластеры различного размера, в которых ПГ образуют палочковидные (*rod-like*) структуры (Puvion, Moyné, 1981), а иногда скопления ПГ внешне напоминают пчелиные соты (*honeycomb structures*) (Charlier et al., 2009). Однако кластеризация ПГ наиболее характерна для клеток в условиях теплового шока, когда они формируют ядерные стресс-тельца (см. ниже).

Перспективной моделью для изучения структуры, молекулярного состава и функций ПГ служат так называемые гранулы колец Бальбиани (гигантских пуффлов политенных хромосом слюнных желез двукрылых насекомых). По мнению ряда авторов, гранулы колец Бальбиани проявляют морфологическое и биохимическое подобие ПГ соматических клеток млекопитающих и участвуют в транспорте частиц мРНП, в том числе через ядерные поры (Daneshmandi, 1982, 2001a, 2001b).

Гранулы колец Бальбиани впервые описаны Бирманом и Баром (Beerman, Bahr, 1954). Позже было высказано предположение о том, что такие гранулы представляют собой частицы, содержащие мРНП (Beerman, 1963). Вскоре Стивенс и Свифт (Stevens, Swift, 1966) обнаружили, что гранулы колец Бальбиани чувствительны к действию РНКаз, и впервые представили иллюстрации, демон-

стрирующие ядерно-цитоплазматический транспорт этих гранул через ядерные поры. Этот процесс был детально прослежен в ряде последующих работ (Mehlin et al., 1991, 1992). Однако в отличие от гранул колец Бальбиани слюнных желез *Diptera* прохождение ПГ через ядерные поры до сих пор не показано для клеток млекопитающих. В самом ядре миграция гранул колец Бальбиани (и, по-видимому, ПГ в целом) носит случайный характер и описывается законами свободной диффузии (Singh et al., 1999).

По ультраструктурным и некоторым цитохимическим признакам ПГ и (или) гранулы колец Бальбиани напоминают так называемые гранулы лакандонии (*Lacandonia granules*) — нетипичные, но многочисленные РНП-частицы, обнаруженные в ядрах редкого растения *Lacandonia schismatica*, интересного частичной инверсией органов размножения (Agredano-Moreno, Jiménez-García, 2000). Подобные структуры обнаружены и в ядрах клеток другого растения — *Ginkgo biloba* (Jiménez-Ramírez et al., 2002). В частности, эти гранулы содержат SR-белки, поли(А)⁺-РНК и, по мнению авторов, вовлечены в хранение и (или) транспорт мРНК подобно гранулам колец Бальбиани и типичным ПГ.

Пути миграции первичных транскриптов мРНК в ядре перед ее экспортом в цитоплазму до сих пор окончательно не выяснены. При этом, однако, существует точка зрения, согласно которой одна часть мРНК может мигрировать к ядерным порам через интерхроматиновое пространство ядра в форме ПФ, а другая — с помощью ПГ (Biggiogera et al., 2008). Наиболее распространена гипотеза об участии ПГ в ядерном транспорте мРНК в форме гЯРНП и (или) временном ее хранении в ядре (Vázquez-Nin et al., 1997a, 1997b; Chiodi et al., 2000).

РНП-природа гранул колец Бальбиани слюнных желез *Diptera* и типичных ПГ соматических клеток млекопитающих подтверждается с помощью регрессивного контрастирования ультратонких срезов с использованием EDTA по Бернару, обработок РНКазой и пепсином (Monneron, Bernhard, 1969; Vázquez-Nin, Bernhard, 1971; Smetana et al., 1979), автордиографии (Puvion et al., 1981), гибридизации нуклеиновых кислот *in situ* на ультраструктурном уровне (Visa et al., 1993a, 1993b), с помощью РНК-специфического окрашивания цитратом тербия (Biggiogera, Fakan, 1998; Chiodi et al., 2000) и с помощью комплексов РНКазы и коллоидного золота (Cheniclet, Bendayan, 1990).

Многие исследователи полагают, что структура ПГ создается за счет сворачивания РНП-содержащих фибрилл (ПФ), а сами ПГ отражают более высокий уровень упаковки частиц гЯРНП (Daskal, 1981). В этом отношении с биохимической точки зрения существенны данные по присутствию в ПГ полиаденилированных РНК (Visa et al., 1993b; Malatesta et al., 2010a), а также ряда белков, ассоциированных с пре-мРНК. Особый интерес представляют данные по локализации в ПГ некоторых коровых белков гЯРНП (Fakan et al., 1984; Skoglund et al., 1986; Vázquez-Nin et al., 1994; Chiodi et al., 2000).

Тонкую структуру ПГ специально изучали на примере гранул колец Бальбиани слюнных желез *Diptera* с помощью методов распластывания (Lamb, Daneshmandi, 1979; Skoglund et al., 1983), а также трехмерных реконструкций с использованием стереоэлектронной микроскопии (Olins et al., 1980) и электронной томографии (Olins et al., 1983; Skoglund et al., 1986; Daneshmandi, 1992). В результате была продемонстрирована внутренняя фибриллярная структу-

ра ПГ. Однако в зависимости от использованной методики толщина элементарных фибрилл, составляющих основу ПГ, различалась. Так, на распластанных препаратах (spreads) толщина таких фибрилл составила 10 нм (Skoglund et al., 1983), при исследовании изолированных ПГ в растворах низкой ионной силы с помощью электронной томографии — 7 нм (Lönnroth et al., 1992), а с помощью электронно-спектроскопического анализа — 2 нм (Vázquez-Nin et al., 1997a).

Если ПГ являются формой упаковки гяРНП, то до сих пор остается открытым вопрос о степени завершенности процессинга пре-мРНК, входящих в состав ПГ. Так, некоторые авторы обнаружили в ПГ ядер соматических клеток млекопитающих некоторое количество мРНК сплайсинга U1 и U2 (Visa et al., 1993a) и белки мРНП-частиц (Puvion et al., 1984). Однако гранулы колец Бальбиани слюнных желез Diptera в отличие от типичных ПГ практически не метятся антителами к мРНП, что предполагает завершение сплайсинга пре-мРНК до сворачивания ПФ в гранулу (Vázquez-Nin et al., 1990). Вместе с тем в данном случае может идти речь о некоторых биохимических и (или) функциональных различиях между гранулами колец Бальбиани и типичными ПГ соматических клеток млекопитающих, а также о возможной гетерогенности популяции ПГ в различных клетках.

Весьма противоречивы данные о присутствии ДНК в составе ПГ. Например, некоторые авторы (Charlier et al., 2009), применив различные методики, показали, что ПГ клеток млекопитающих, в том числе в условиях теплового шока, могут содержать небольшое количество ДНК. Однако в других случаях незначительного количества ДНК в составе ПГ может просто не обнаруживаться при использовании методик с недостаточной разрешающей способностью, таких как ферментативная обработка (Vázquez-Nin, Bernhard, 1971) и даже ультраструктурная цитохимия (Moyné, 1973). В отличие от ПГ соматических клеток млекопитающих гранулы колец Бальбиани слюнных желез Diptera полностью лишены ДНК (Daneshmandi, 2001a). Кроме того, некоторые ПГ могут содержать аберрантные РНК, заблокированные на ранних стадиях созревания, а также находящиеся в процессе деградации (Puvion et al., 1981; Puvion, Viron, 1981).

В соматических клетках млекопитающих число ПГ в среднем составляет 500—2000 на ядро (Watson, 1962; Monneron, Bernhard, 1969), но оно значительно варьирует в зависимости от физиологического состояния клетки. Например, количественные изменения ПГ четко прослеживаются на фоне изменений транскрипционной активности ядра в оогенезе и раннем эмбриогенезе. Значительное количество ПГ можно наблюдать в ядрах ооцитов мыши на всех стадиях развития фолликула (Palombi, Vignon, 1977). На стадии ранних антральных фолликулов количество ПГ заметно уменьшается, а на стадии поздних антральных фолликулов типичные ПГ в ядрах ооцитов исчезают. При этом они замещаются множеством более мелких гранул. Многочисленные мелкие ПГ-подобные гранулы от 150 нм в диаметре, напоминающие таковые в ядрах ооцитов из поздних антральных фолликулов, обнаруживаются и в ядрах бластомеров 2-клеточных эмбрионов мыши (Fakan, Odartchenko, 1980). Начиная с 4-клеточной стадии количество ПГ в ядрах бластомеров мыши уменьшается и становится сравнимым с их количеством в соматических клетках. Учитывая постепенное повышение интенсивности синтеза эмбриональной РНК в этот период, авторы полагают, что по крайней мере часть ПГ

на 2-клеточной стадии эмбрионального развития мыши содержит гяРНК материнского происхождения, которая может в дальнейшем мигрировать в цитоплазму или деградировать. Не исключено, что такие РНК могут играть регуляторную роль.

Природа РНП-содержащих гранул, которые по своим размерам крупнее перихроматиновых (30—50 нм в диаметре) и которые можно наблюдать в ядрах бластомеров 2—8-клеточных эмбрионов мыши (Fakan, Odartchenko, 1984), а также в ядрах диплотенных ооцитов мыши (Chouinard, 1975) и золотистого хомячка (Зыбина, Грищенко, 1977), остается неизвестной.

Значительные количества ПГ обычно обнаруживаются в ядрах клеток, малоактивных в отношении синтеза РНК или белков. Например, заметно увеличивается количество ПГ при переходе клетки в апоптоз (Miller et al., 2002) или в клетках животных (например, сонь) в период глубокой спячки (Biggiogera, Pellicciari, 2000). При переходе к эутермии таких животных, наоборот, наблюдается заметное уменьшение количества ПГ в клетках (Zancana et al., 1993). Значительные количества ПГ содержат неактивные в отношении синтеза РНК дифференцированные нейроны и мышечные клетки по сравнению с нейробластами и миобластами, в ядрах которых содержание ПГ незначительно (Zavala et al., 1992; Zavala, Vázquez-Nin, 1997). Увеличение количества ПГ происходит при обработке клеток циклогексимидом (Smetana et al., 1979; Lafarga et al., 1993) — ингибитором белкового синтеза, а также α -аманитином (Derenzini, Moyné, 1978) и DRB (Puvion et al., 1981) — ингибиторами синтеза РНК. Однако при аутолизисе клеток (Karásek, 1975), дифференцировке эритробластов (Zs-Nagy et al., 1977) или при обезвоживании (Lafarga et al., 1993) количество ПГ в ядрах, наоборот, уменьшается.

Множество ПГ, типичных по своим морфологическим признакам, обнаруживается в ядрах ранних (покоящихся) ооцитов насекомого *Tenebrio molitor* (Bogolyubov, Parfenov, 2001). У этого вида жуков ооциты на данной стадии транскрипционно инертны (Ullmann, 1973). При вступлении в рост, что сопровождается включением транскрипции (Bogolyubov, 2007), типичные ПГ в ядрах ооцитов замещаются лишенными электронно-прозрачного периферического гало более мелкими гранулами, которые рассеиваются в нуклеоплазме и постепенно исчезают (Bogolyubov, Parfenov, 2001).

Клетки различных типов могут по-разному отвечать на внешние воздействия, определяющие их физиологический статус. Так, овариэктомия крыс приводит к уменьшению количества ПГ в ядрах фибробластов эндометрия, а инъекции эстрадиола соответственно приводит к быстрому увеличению данного параметра (Vázquez-Nin et al., 1999). Однако те же авторы показали, что в эпителиальных клетках эндометрия и мышечных клетках количество ПГ, наоборот, увеличивается после овариэктомии и уменьшается после обработки эстрадиолом.

При изучении влияния гормонов гипофиза на транскрипцию и экспорт РНК с помощью количественной автордиографии (Vázquez-Nin et al., 1997a) обнаружено, что гипофизэктомия крыс приводит к заметному снижению транскрипции и экспорта РНК в клетках Сертоли, Лейдига, эпителия щитовидной железы и коры надпочечников. Это сопровождается заметным увеличением количества ПГ в ядрах этих клеток. При действии любого из четырех гормонов — фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, тиреотропного или адренокортикотроп-

ного — за короткий период (15—135 мин) происходит увеличение скорости транспорта РНК в цитоплазму, а количество ПГ снижается. Авторы считают, что РНК перед экспортом хранится в ядре в виде ПГ.

Стресс-тельца. Удобной моделью для изучения ПГ являются клетки в условиях теплового шока, который приводит к быстрой и почти полной блокаде ряда ведущих клеточных процессов, включая транскрипцию, сплайсинг пре-мРНК, ядерно-цитоплазматический транспорт и, наконец, трансляцию (Morimoto, Santoro, 1998). В условиях теплового шока количество ПГ в ядрах резко возрастает (Cervera, Montero, 1980; Mähl et al., 1989; Charlier et al., 2009). При этом на светооптическом уровне обнаруживается в среднем от 2 до 10 ядерных доменов размером 0.3—3.0 мкм, которые в настоящее время известны как ядерные стресс-тельца (ЯСТ; nuclear stress bodies — см. обзор: Biamonti, Vourc'h, 2010), а ранее — как гранулы HSF1 (heat shock factor 1) (Cotto et al., 1997).

С помощью электронной микроскопии высокого разрешения установлено, что ЯСТ состоят из электронно-плотной сердцевинки, составленной большим количеством ПГ. Периферические ПГ способны, по-видимому, проникать в центральную часть ЯСТ и (или) выходить из нее (Chiodi et al., 2000). В клетках человека сайты формирования ЯСТ связаны с хромосомами 9, 12 и 15 (Denegri et al., 2002).

Гранулы ЯСТ (ПГ) высокочувствительны к действию РНКаз; при этом показано, что РНК играет ведущую роль в их сборке (Chiodi et al., 2000; Shevtsov, Dundr, 2007). ЯСТ специфически метятся антителами к белкам гЯРПП и, кроме того, содержат небольшое количество ДНК (Charlier et al., 2009).

Считают, что тепловой шок нарушает прежде всего целостность РПП-комплексов как субстратов сплайсинга и ядерного экспорта. При этом определенные гЯРПП рекрутируются к специфическим участкам ядра, где накапливаются в виде ПГ, составляющих основу ЯСТ (Mähl et al., 1989). В условиях теплового шока ряд факторов сплайсинга из семейства SR-белков (SF2/ASF, SRp30, 9G8) начинает интенсивно рекрутироваться в ЯСТ, в то время как стресс не влияет на ядерное распределение некоторых других белков из того же семейства, включая SC35 (Jolly et al., 1999; Denegri et al., 2001).

Дальнейшая молекулярная характеристика ЯСТ показала, что эти структуры возникают как результат транскрипции больших перичентромерных блоков гетерохроматина (тандемных повторов последовательностей сателлита III [Sat III] приматов), которая запускается транскрипционными факторами, прежде всего HSF1, вовлеченными в клеточный ответ на стресс (Jolly et al., 2004; Rizzi et al., 2004). РНК, синтезируемые в результате такой транскрипции, остаются вблизи соответствующих транскрипционных сайтов и участвуют в рекрутировании специфических для теплового шока факторов (HSF1 и SAF-B), а также фактора сплайсинга SF2/ASF. С помощью элегантного метода на основе экспериментальной иммобилизации РНК, привязанной к одиночному локусу в геноме живой клетки, удалось доказать, что транскрипты Sat III необходимы и достаточны для формирования ЯСТ de novo за счет рекрутирования специфических белков (Shevtsov, Dundr, 2011).

Таким образом, стабильным РНК-компонентом ЯСТ являются большие некодирующие транскрипты Sat III, которые опосредуют рекрутирование ряда белков, вовлеченных в процессинг пре-мРНК (Denegri et al., 2001; Metz

et al., 2004). Эти же транскрипты служат основным доменообразующим фактором. Сами же ЯСТ в свою очередь маркируют транскрипционные сайты Sat III.

Рекрутирование фактора сплайсинга — SR-белка SF2/ASF — в ЯСТ опосредуется одним из РНК-связывающих доменов его молекулы — RRM2 (RNA recognition motif 2) (Chiodi et al., 2004; Metz et al., 2004). Некоторые РНК-связывающие белки (например, гЯРПП HAP/Saf-B) рекрутируются в ЯСТ за счет межбелковых взаимодействий (Denegri et al., 2001). Интересно, что другие ведущие компоненты молекулярного аппарата, обеспечивающего сплайсинг (мяРПП), хотя и не накапливаются в ЯСТ, ассоциируют с транскриптами Sat III (Metz et al., 2004). По-видимому, нарушение процессов созревания РНК, как это имеет место при тепловом шоке (а также при действии ингибиторов транскрипции), может задерживать РНК на соответствующей матрице ДНК и приводить к формированию ПГ, составляющих основу ЯСТ (Biamonti, Vourc'h, 2010).

Прогрессирующее ослабление согласованной работы молекулярного аппарата клетки, а также интенсивности синтеза пре-мРНК и соответственно экспорта мРНК имеет место при физиологическом старении. Как отмечено выше, эти изменения находят отражение в структурных изменениях клеточного ядра по отношению к распределению ПФ. Подобно скоплениям ПФ, обнаруживаемым в ядрах гепатоцитов старых (28-месячных) крыс, в таких клетках обнаружены и скопления ПГ (Malatesta et al., 2003, 2010a). Электронная микроскопия высокого разрешения с использованием иммуноцитохимии и гибридизации нуклеиновых кислот in situ позволила выявить короткие РПП-содержащие элементы, отходящие от ПГ. Они содержали, в частности, полиаденилированные РНК и факторы процессинга 3'-конца пре-мРНК, включая CstF и CFI_m68 (Malatesta et al., 2010a). Эти данные поддерживают гипотезу о том, что пре-мРНК в ходе своего процессинга аккумулируются в гепатоцитах старых крыс не только в форме ПФ, но и в форме ПГ (Biggiogera et al., 2008).

Вместе с тем различные типы клеток могут по-разному реагировать на старение. Так, в нейронах коры головного мозга старых (27-месячных) крыс выявлено более низкое содержание ПГ по сравнению с молодыми (21-дневными) и взрослыми (2-месячными) животными (Bertoni-Freddari et al., 2004). В этом случае количество ПГ на 1 мкм² площади ядра в ядрах нейронов старых крыс уменьшилось на 27.8%. Авторы показали, что при старении происходит повышение внутриклеточной концентрации моновалентных ионов (K⁺, Cl⁻ и Na⁺), в том числе в нуклеоплазме. Как известно, физиологическое значение внутриклеточной ионной силы имеет значение для функций хроматина, поскольку ее изменение сказывается на вязкости нуклеоплазмы и активности ядерных ферментов, включая РНК-полимеразу II (Higgins, 1987).

Работа выполнена при финансовой поддержке программы президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

Список литературы

- Баталова Ф. М., Боголюбов Д. С., Парфенов В. Н. 2005. Кариосфера и экстрахромосомные ядерные тельца ооцитов скорпионницы *Panorpa communis*. Цитология. 47 (10) : 847—859. (Batalova F. M., Bogoliubov D. S., Parfenov V. N. 2005. Ка-

- ryosphere and extrachromosomal nuclear bodies in oocytes of the scorpionfly, *Panorpa communis*. *Tsitologiya*. 47 (10) : 847—859.)
- Боголюбов Д. С. 2000. Оогенез турбеллярий рода *Geocentrophora* по данным световой и электронной микроскопии. V. Ядерные структуры ооцитов, содержащие факторы сплайсинга пре-мРНК и процессинга пре-рРНК. *Цитология*. 42 (2) : 136—145. (Bogolyubov D. S. 2000. Oogenesis in turbellarians of the genus *Geocentrophora* (Lecithoepitheliata, Prorhynchidae) studied by light and electron microscopy. V. Oocyte nuclear structures containing factors of pre-mRNA splicing and pre-rRNA processing. *Tsitologiya*. 42 (2) : 136—145.)
- Боголюбов Д. С. 2007. Оогенез турбеллярий рода *Geocentrophora* по данным световой и электронной микроскопии. VI. Локализация компонентов транскрипции в перихроматиновых зонах ядра ооцитов *G. baltica* с помощью иммуноэлектронной микроскопии. *Цитология*. 49 (3) : 210—218. (Bogolyubov D. S. 2007. Oogenesis in turbellarians of the genus *Geocentrophora* studied by light and electron microscopy. VI. Immunogold labeling localization of RNA polymerase II transcription components in the perichromatin regions of *G. baltica* oocyte nuclei. *Tsitologiya*. 49 (3) : 210—218.)
- Зыбина Е. В., Грищенко Т. А. 1977. Ультраструктура ядрышкоподобных тел в ооцитах золотистого хомячка на стадии диплономы. *Цитология*. 19 (11) : 1231—1238. (Zybina E. V., Grishchenko T. A. 1977. The ultrastructure of nucleolus-like bodies in the golden hamster's oocytes at the diplonema stage. *Tsitologiya*. 19 (11) : 1231—1238.)
- Караджян Б. П., Леонова О. Г., Попенко В. И. 2010. Особенности структурной организации хроматина соматического ядра инфузории *Didinium nasutum*. *Цитология*. 52 (2) : 155—160. (Karadzhyan B. P., Leonova O. G., Popenko V. I. 2010. Chromatin structure in somatic nucleus of ciliate *Didinium nasutum*. *Cell Tissue Biol.* (Tsitologiya). 4 : 103—108.)
- Романова Л. Г. 1978. Ультраструктура ядра и цитоплазмы ооцитов моллюска *Littorina saxatilis*. I. Строение мейотических хромосом и продуктов их активности в период большого роста ооцитов. *Цитология*. 20 (11) : 1235—1242. (Romanova L. G. 1978. Ultrastructure of the oocyte nucleus and cytoplasm in the mollusk, *Littorina saxatilis*. I. The structure of the meiotic chromosomes and of the products of their activity in the period of great oocyte growth. *Tsitologiya*. 20 (11) : 1235—1242.)
- Agredano-Moreno L. T., Jiménez-García L. F. 2000. New evidence that Lacandonia granules are ultrastructurally related to perichromatin and Balbiani ring granules. *Biol. Cell*. 92 : 71—78.
- Albi E., Viola Magni M. 2006. Sphingomyelin: a small-big molecule in the nucleus. *Recent Res. Develop. Biophys. Biochem.* 661 : 211—227.
- Albiez H., Cremer M., Tiberi C., Vecchio L., Schermelleh L., Dittrich S., Küpper K., Joffe B., Thormeyer T., von Hase J., Yang S., Rohr K., Leonhardt H., Solovei I., Cremer C., Fakan S., Cremer T. 2006. Chromatin domains and the interchromatin compartment form structurally defined and functionally interacting nuclear networks. *Chromosome Res.* 14 : 707—733.
- Alverca E., Franca S., Diaz de la Espina S. M. 2006. Topology of splicing and snRNP biogenesis in dinoflagellate nuclei. *Biol. Cell*. 98 : 709—720.
- Beerman W. 1963. Cytological aspects of information transfer in cellular differentiation. *Amer. Zool.* 3 : 23—32.
- Beermann W., Bahr G. F. 1954. The submicroscopic structure of the Balbiani ring. *Exp. Cell Res.* 6 : 195—201.
- Bernhard W. 1969. A new staining procedure for electron microscopical cytology. *J. Ultrastruct. Res.* 27 : 250—265.
- Bertoni-Freddari C., Fattoretti P., Malatesta M. 2004. Increased intracellular ionic content is correlated with a decreased perichromatin granule density in old neurons. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1030 : 289—296.
- Biamonti G., Vour'h C. 2010. Nuclear stress bodies. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2 : a000695.
- Biggiogera M., Cisterna B., Spedito A., Vecchio L., Malatesta M. 2008. Perichromatin fibrils as early markers of transcriptional alterations. *Differentiation*. 76 : 57—65.
- Biggiogera M., Fakan S. 1998. Fine structural specific visualization of RNA on ultrathin sections. *J. Histochem. Cytochem.* 46 : 389—395.
- Biggiogera M., Pellicciari C. 2000. Heterogeneous ectopic RNP-derived structures (HERDS) are markers of transcriptional arrest. *FASEB J.* 14 : 828—834.
- Bocharova L. S., Gordon R., Arkhipov V. I. 1992. Uridine uptake and RNA synthesis in the brain of torpid and awakened ground squirrels. *Comp. Biochem. Physiol. B* 101 : 189—192.
- Bogolyubov D. 2007. Localization of RNA transcription sites in insect oocytes using microinjections of 5-bromouridine 5'-triphosphate. *Folia Histochem. Cytobiol.* 45 : 129—134.
- Bogolyubov D., Alexandrova O., Tsvetkov A., Parfenov V. 2000. An immunoelectron study of karyosphere and nuclear bodies in oocytes of mealworm beetle, *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Polyphaga). *Chromosoma*. 109 : 415—425.
- Bogolyubov D. S., Batalova F. M., Kiselyov A. M., Stepanova I. S. 2013. Nuclear structures in *Tribolium castaneum* oocytes. *Cell Biol. Int.* 37 : 1061—1079.
- Bogolyubov D., Parfenov V. 2001. Immunogold localization of RNA polymerase II and pre-mRNA splicing factors in *Tenebrio molitor* oocyte nuclei with special emphasis on karyosphere development. *Tissue Cell*. 33 : 549—561.
- Bogolyubov D., Parfenov V. 2008. Structure of the insect oocyte nucleus with special reference to interchromatin granule clusters and Cajal bodies. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 269 : 59—110.
- Brahms H., Raymackers J., Union A., de Keyser F., Meheus L., Lürmann R. 2000. The C-terminal RG dipeptide repeats of the spliceosomal Sm proteins D1 and D3 contain symmetrical dimethylarginines, which form a major B-cell epitope for anti-Sm autoantibodies. *J. Biol. Chem.* 275 : 17 122—17 129.
- Branco M. R., Pombo A. 2006. Intermingling of chromosome territories in interphase suggests role in translocations and transcription-dependent associations. *PLoS Biol.* 4 : e138.
- Buratti E., Baralle F. E. 2010. The multiple roles of TDP-43 in pre-mRNA processing and gene expression regulation. *RNA Biol.* 7 : 420—429.
- Cardinale S., Cisterna B., Bonetti P., Aringhieri C., Biggiogera M., Barabino S. M. 2007. Subnuclear localization and dynamics of the pre-mRNA 3' end processing factor mammalian cleavage factor I 68-kDa subunit. *Mol. Biol. Cell*. 18 : 1282—1292.
- Carter K. C., Taneja K. L., Lawrence J. B. 1991. Discrete nuclear domains of poly(A) RNA and their relationship to the functional organization of the nucleus. *J. Cell Biol.* 115 : 1191—1202.
- Casafont I., Bengoechea R., Tapia O., Berciano M. T., Lafarga M. 2009. TDP-43 localizes in mRNA transcription and processing sites in mammalian neurons. *J. Struct. Biol.* 167 : 235—241.
- Cervera J., Montero M. R. 1980. Effects of thermic shock on HEp-2 cells. III. Accumulation of perichromatin granules. *J. Ultrastruct. Res.* 71 : 1—13.
- Charlier C., Lamaye F., Thelen N., Thiry M. 2009. Ultrastructural detection of nucleic acids within heat shock-induced perichromatin granules of HeLa cells by cytochemical and immunocytological methods. *J. Struct. Biol.* 166 : 329—336.
- Cheniclet C., Bendayan M. 1990. Comparative pyrimidine- and purine-specific RNase-gold labeling on pancreatic acinar cells and isolated hepatocytes. *J. Histochem. Cytochem.* 38 : 551—562.
- Chioldi I., Biggiogera M., Denegri M., Corioni M., Weighardt F., Cobianchi F., Riva S., Biamonti G. 2000. Structure and dynamics of hnRNP-labelled nuclear bodies induced by stress treatments. *J. Cell Sci.* 113 : 4043—4053.
- Chioldi I., Corioni M., Giordano M., Valgardsdottir R., Ghigna C., Cobianchi F., Xu R.-M., Riva S., Biamonti G. 2004. RNA recognition motif 2 directs the recruitment of SF2/ASF to nuclear stress bodies. *Nucleic Acids Res.* 32 : 4127—4136.
- Chouinard L. A. 1975. A light- and electron-microscope study of the oocyte nucleus during development of the antral follicle in the prepubertal mouse. *J. Cell Sci.* 17 : 589—615.
- Cmarko D., Verschure P. J., Martin T. E., Dahmus M. E., Krause S., Fu X.-D., van Driel R., Fakan S. 1999. Ultrastructural analysis of transcription and splicing in the cell nucleus after bromo-UTP microinjection. *Mol. Biol. Cell*. 10 : 211—223.

- Cogliati R., Gautier A. 1973. Mise en évidence de l'ADN et des polysaccharides à l'aide d'un nouveau réactif «de type Schiff». C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D. 276 : 3041—3044.
- Cotto J., Fox S., Morimoto R. 1997. HSF1 granules: a novel stress-induced nuclear compartment of human cells. J. Cell Sci. 110 : 2925—2934.
- Cremer T., Cremer C. 2001. Chromosome territories, nuclear architecture and gene regulation in mammalian cells. Nat. Rev. Genet. 2 : 292—301.
- Cremer T., Cremer M. 2010. Chromosome territories. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2 : a003889.
- Cremer T., Kreth G., Koester H., Fink R. H., Heintzmann R., Cremer M., Solovei I., Zink D., Cremer C. 2000. Chromosome territories, interchromatin domain compartment, and nuclear matrix: an integrated view of the functional nuclear architecture. Crit. Rev. Eukar. Gene 10 : 179—212.
- Dagueuet E., Baguet A., Degot S., Schmidt U., Alpy F., Wendling C., Spiegelhalter C., Kessler P., Rio M. C., Le Hir H., Bertrand E., Tomasetto C. 2012. Perispeckles are major assembly sites for the exon junction core complex. Mol. Biol. Cell. 23 : 1765—1782.
- Daneholt B. 1982. Structural and functional analysis of Balbiani ring genes in the salivary glands of *Chironomus tentans*. In: Insect ultrastructure. New York: Plenum Press. 1 : 382—401.
- Daneholt B. 1992. The transcribed template and the transcription loop in Balbiani rings. Cell Biol. Int. Rep. 16 : 709—715.
- Daneholt B. 2001a. Assembly and transport of a premessenger RNP particle. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 98 : 7012—7017.
- Daneholt B. 2001b. Packing and delivery of a genetic message. Chromosoma. 110 : 173—185.
- Daskal Y. 1981. Perichromatin granules. In: The cell nucleus. New York; London: Acad. Press. 8 : 117—137.
- Denegri M., Chioldi I., Corioni M., Cobianchi F., Riva S., Biamonti G. 2001. Stress-induced nuclear bodies are sites of accumulation of pre-mRNA processing factors. Mol. Biol. Cell. 12 : 3502—3514.
- Denegri M., Moralli D., Rocchi M., Biggiogera M., Raimondi E., Cobianchi F., De Carli L., Riva S., Biamonti G. 2002. Human chromosomes 9, 12, and 15 contain the nucleation sites of stress-induced nuclear bodies. Mol. Biol. Cell. 13 : 2069—2079.
- Derezini M., Moyne G. 1978. The nucleolar origin of certain perichromatin-like granules: a study with α -amanitin. J. Ultrastruct. Res. 62 : 213—219.
- Derezini M., Novello F. 1976. RNA synthesis in α -amanitin-poisoned rats: prevention of recovery by inhibition of protein synthesis. Experientia. 32 : 1184—1186.
- Derezini M., Novello F., Pession-Brizzi A. 1978. Perichromatin fibrils and chromatin ultrastructural pattern. Exp. Cell Res. 112 : 443—454.
- Esponda P., Souto-Padrón T., De Souza W. 1983. Fine structure and cytochemistry of the nucleus and the kinetoplast of epimastigotes of *Trypanosoma cruzi*. J. Protozool. 30 : 105—110.
- Fakan S. 1994. Perichromatin fibrils are in situ forms of nascent transcripts. Trends Cell Biol. 4 : 86—90.
- Fakan S. 2004. The functional architecture of the nucleus as analysed by ultrastructural cytochemistry. Histochem. Cell Biol. 122 : 83—93.
- Fakan S., Bernhard W. 1973. Nuclear labelling after prolonged ^3H -uridine incorporation as visualized by high resolution autoradiography. Exp. Cell Res. 79 : 431—444.
- Fakan S., Hancock R. 1974. Localization of newly-synthesized DNA in a mammalian cell as visualized by high resolution autoradiography. Exp. Cell Res. 83 : 95—102.
- Fakan S., Leser G., Martin T. E. 1984. Ultrastructural distribution of nuclear ribonucleoproteins as visualized by immunocytochemistry on thin sections. J. Cell Biol. 98 : 358—363.
- Fakan S., Leser G., Martin T. E. 1986. Immunoelectron microscope visualization of nuclear ribonucleoprotein antigens within spread transcription complexes. J. Cell Biol. 103 : 1153—1157.
- Fakan S., Odartchenko N. 1980. Ultrastructural organization of the cell nucleus in early mouse embryos. Biol. Cell. 37 : 211—218.
- Fakan S., Puvion E. 1980. The ultrastructural visualization of nucleolar and extranucleolar RNA synthesis and distribution. Int. Rev. Cytol. 65 : 255—299.
- Fakan S., Puvion E., Sphor G. 1976. Localization and characterization of newly synthesized nuclear RNA in isolate rat hepatocytes. Exp. Cell Res. 99 : 155—164.
- Fakan S., van Driel R. 2007. The perichromatin region: a functional compartment in the nucleus that determines large-scale chromatin folding. Semin. Cell Develop. Biol. 18 : 676—681.
- Fox A. H., Lamond A. I. 2010. Paraspeckles. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2 : a000687.
- Gruzova M. N., Parfenov V. N. 1993. Karyosphere in oogenesis and intranuclear morphogenesis. Int. Rev. Cytol. 144 : 1—52.
- Higgins C. F., Cairney J., Stirling D. A., Sutherland L., Booth I. R. 1987. Osmotic regulation of gene expression: ionic strength as an intracellular signal? Trends Biochem. Sci. 12 : 339—344.
- Jameson C. W. 2004. Towards a unified and interdisciplinary model of ageing. Med. Hypotheses. 63 : 83—86.
- Jaunin F., Visser A. E., Cmarko D., Aten J. A., Fakan S. 2000. Fine structural *in situ* analysis of nascent DNA movement following DNA replication. Exp. Cell Res. 260 : 313—323.
- Jiménez-Ramírez J., Agredano-Moreno L. T., Segura-Valdez Md Mde L., Jiménez-García L. F. 2002. Lacandonia granules are present in *Ginkgo biloba* cell nuclei. Biol. Cell 94 : 511—518.
- Jolly C., Metz A., Govin J., Vigneron M., Turner B. M., Khochbin S., Vourc'h C. 2004. Stress-induced transcription of satellite III repeats. J. Cell Biol. 164 : 25—33.
- Jolly C., Vourc'h C., Robert-Nicoud M., Morimoto R. I. 1999. Intron-independent association of splicing factors with active genes. J. Cell Biol. 145 : 1133—1143.
- Karásek J. 1975. Ultrastructural nuclear changes of extranucleolar ribonucleoprotein structures during autolysis of normal liver cells. Virchows Arch. B Cell Pathol. 18 : 337—346.
- Kreth G., Finsterle J., von Hase J., Cremer M., Cremer C. 2004. Radial arrangement of chromosome territories in human cell nuclei: a computer model approach based on gene density indicates a probabilistic global positioning code. Biophys. J. 86 : 2803—2812.
- Lafarga M., Berciano M. T., Andres M. A. 1993. Protein-synthesis inhibition induces perichromatin granule accumulation and intranuclear rodlet formation in osmotically stimulated supraoptic neurons. Anat. Embryol. (Berl.). 187 : 363—369.
- Lamb M. M., Daneholt B. 1979. Characterization of active transcription units in Balbiani rings of *Chironomus tentans*. Cell. 17 : 835—848.
- Lieberman-Aiden E., van Berkum N. L., Williams L., Imakaev M., Ragoczy T., Telling A., Amit I., Lajoie B. R., Sabo P. J., Dorshner M. O., Sandstrom R., Bernstein B., Bender M. A., Groudine M., Gnirke A., Stamatoyannopoulos J., Mirny L. A., Lander E. S., Dekker J. 2009. Comprehensive mapping of long range interactions reveals folding principles of the human genome. Science. 326 : 289—293.
- Locke M., Huie P. 1980. The nucleolus during epidermal development in an insect. Tissue Cell. 12 : 175—195.
- Lönnroth A., Alexiev K., Mehlin H., Wurtz T., Skoglund U., Daneholt B. 1992. Demonstration of a 7-nm RNP fiber as the basic structural element in a premessenger RNP particle. Exp. Cell Res. 199 : 292—296.
- Ma H., Samarabandu J., Devdhar R. S., Acharya R., Cheng P. C., Meng C., Berezney R. 1998. Spatial and temporal dynamics of DNA replication sites in mammalian cells. J. Cell Biol. 143 : 1415—1425.
- Mähl P., Lutz Y., Puvion E., Fuchs J.-P. 1989. Rapid effect of heat shock on two heterogeneous nuclear ribonucleoprotein-associated antigens in HeLa cells. J. Cell Biol. 109 : 1921—1935.
- Malatesta M., Bertoni-Freddari C., Fattoretti P., Caporaloni C., Fakan S., Gazzanelli G. 2003. Altered RNA structural constituents in aging and vitamin E deficiency. Mech. Ageing Develop. 124 : 175—181.
- Malatesta M., Biggiogera M., Baldelli B., Barabino S. M. L., Martin T. E., Zancanaro C. 2008. Hibernation as a far-reaching pro-

- gram for the modulation of RNA transcription. *Microsc. Res. Tech.* 71 : 564—572.
- Malatesta M., Biggiogera M., Cisterna B., Baliotti M., Bertoni-Freddari C., Fattoretti P. 2010a. Perichromatin fibrils accumulation in hepatocyte nuclei reveals alterations of pre-mRNA processing during aging. *DNA Cell Biol.* 29 : 49—57.
- Malatesta M., Luchetti F., Marcheggiani F., Fakan S., Gazzanelli G. 2001. Disassembly of nuclear bodies during arousal from hibernation: an *in vitro* study. *Chromosoma.* 110 : 471—477.
- Malatesta M., Perdoni F., Muller S., Pellicciari C., Zancanaro C. 2010b. Pre-mRNA processing is partially impaired in satellite cell nuclei from aged muscles. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010 : 410405.
- Malatesta M., Perdoni F., Muller S., Zancanaro C., Pellicciari C. 2009. Nuclei of aged myofibres undergo structural and functional changes suggesting impairment in RNA processing. *Eur. J. Histochem.* 53 : 97—106.
- Markaki Y., Gunkel M., Schermelleh L., Beichmanis S., Neumann J., Heidemann M., Leonhardt H., Eick D., Cremer C., Cremer T. 2010. Functional nuclear organization of transcription and DNA replication: a topographical marriage between chromatin domains and the interchromatin compartment. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 75 : 475—492.
- Mehlin H., Daneholt B., Skoglund U. 1992. Translocation of a specific premessenger ribonucleoprotein particle through the nuclear pore studied with electron microscope tomography. *Cell.* 69 : 605—613.
- Mehlin H., Skoglund U., Daneholt B. 1991. Transport of Balbiani ring granules through nuclear pores in *Chironomus tentans*. *Exp. Cell Res.* 193 : 72—77.
- Mehta I. S., Amira M., Harvey A. J., Bridger J. M. 2010. Rapid chromosome territory relocation by nuclear motor activity in response to serum removal in primary human fibroblasts. *Genome Biol.* 11 : R5.
- Melčák I., Cermanová Š., Jirsová K., Koberna K., Malinský S., Raška I. 2000. Nuclear pre-mRNA compartmentalization: trafficking of released transcripts to splicing factor reservoirs. *Mol. Biol. Cell.* 11 : 497—510.
- Meshorer E., Soreq H. 2002. Pre-mRNA splicing modulations in senescence. *Aging Cell.* 1 : 10—16.
- Metz A., Soret J., Vourc'h C., Tazi J., Jolly C. 2004. A key role for stress-induced satellite III transcripts in the relocalization of splicing factors into nuclear stress granules. *J. Cell Sci.* 117 : 4551—4558.
- Miller M. L., Andringa A., Dixon K., Carty M. P. 2002. Insights into UV-induced apoptosis: ultrastructure, trichrome stain and spectral imaging. *Micron.* 33 : 157—166.
- Misteli T., Spector D. L. 1998. The cellular organization of gene expression. *Curr. Opin. Cell Biol.* 10 : 323—331.
- Monneron A., Bernhard W. 1969. Fine structural organization of the interphase nucleus in some mammalian cells. *J. Ultrastruct. Res.* 27 : 266—288.
- Morimoto R. I., Santoro M. G. 1998. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nat. Biotechnol.* 16 : 833—838.
- Moyné G. 1973. Feulgen-derived techniques for electron microscopical cytochemistry of DNA. *J. Ultrastruct. Res.* 45 : 102—123.
- Nash R. E., Puvion E., Bernhard W. 1975. Perichromatin fibrils as components of rapidly labeled extranucleolar RNA. *J. Ultrastruct. Res.* 53 : 395—405.
- Niedojadlo J., Mikulski Z., Deleńko K., Szmidi-Jaworska A., Smoliński D. J., Epstein A. L. 2012. The perichromatin region of the plant cell nucleus is the area with the strongest co-localisation of snRNA and SR proteins. *Planta.* 236 : 715—726.
- Niedojadlo J., Perret-Vivancos C., Kalland K. H., Cmarko D., Cremer T., van Driel R., Fakan S. 2011. Transcribed DNA is preferentially located in the perichromatin region of mammalian cell nuclei. *Exp. Cell Res.* 317 : 433—444.
- Novello F., Pession-Brizzi A., Derenzini M. 1978. Nuclear protein synthesis in regenerating rat liver. Selective histone inhibition by α -amanitin. *Exp. Cell Res.* 112 : 219—224.
- Olins A. L., Olins D. E., Franke W. W. 1980. Stereo-electron microscopy of nucleoli, Balbiani rings and endoplasmic reticulum in *Chironomus* salivary gland cells. *Eur. J. Cell Biol.* 22 : 714—723.
- Olins D. E., Olins A. L., Levy H. A., Durfee R. C., Margle S. M., Tinnel E. P., Dover S. D. 1983. Electron microscope tomography: transcription in three dimensions. *Science.* 220 : 498—500.
- Palombi F., Viron A. 1977. Nuclear cytochemistry of mouse oogenesis. 1. Changes in extranucleolar ribonucleoprotein components through meiotic prophase. *J. Ultrastruct. Res.* 61 : 10—20.
- Puvion E. 1977. Unusual accumulation of ribonucleoprotein constituents in the nucleus of cultured rat liver cells after hypothermal shock. *Biol. Cell.* 29 : 81—88.
- Puvion E., Bachelier J. P., Burglen M. J. 1979. Nucleolar perichromatin granules induced by dichlorobenzimidazole riboside. *J. Ultrastruct. Res.* 69 : 1—12.
- Puvion E., Moyné G. 1978. Intranuclear migration of newly synthesized extranucleolar ribonucleoproteins. A high resolution quantitative autoradiographical and cytochemical study. *Exp. Cell Res.* 115 : 79—88.
- Puvion E., Moyné G. 1981. *In situ* localization of RNA structures. In: *The cell nucleus*. New York: Acad. Press. 8 : 59—115.
- Puvion E., Puvion-Dutilleul F. 1996. Ultrastructure of the nucleus in relation to transcription and splicing: roles of perichromatin fibrils and interchromatin granules. *Exp. Cell Res.* 229 : 217—225.
- Puvion E., Puvion-Dutilleul F., Leduc E. H. 1981. The formation of nucleolar perichromatin granules. *J. Ultrastruct. Res.* 76 : 181—191.
- Puvion E., Viron A. 1981. *In situ* structural and functional relationships between chromatin pattern and RNP structures involved in non-nucleolar chromatin transcription. *J. Ultrastruct. Res.* 74 : 351—360.
- Puvion E., Viron A., Assens C., Leduc E. H., Jeanteur P. 1984. Immunocytochemical identification of nuclear structures containing snRNPs in isolated rat liver cells. *J. Ultrastruct. Res.* 87 : 180—189.
- Raikova E. V. 1980. Morphology, ultrastructure, and development of the parasitic larva and its surrounding trophamion of *Polypodium hydriforme* Ussov (Coelenterata). *Cell Tissue Res.* 206 : 487—500.
- Rizzi N., Denegri M., Chiodi I., Corioni M., Valgardsdottir R., Cobianchi F., Riva S., Biamonti G. 2004. Transcriptional activation of a constitutive heterochromatic domain of the human genome in response to heat shock. *Mol. Biol. Cell.* 15 : 543—551.
- Rouquette J., Cremer C., Cremer T., Fakan S. 2010. Functional nuclear architecture studied by microscopy: present and future. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 282 : 1—90.
- Scassellati C., Albi E., Cmarko D., Tiberi C., Cmarkova J., Bouchet-Marquis C., Verschure P. J., van Driel R., Magni M. V., Fakan S. 2010. Intranuclear sphingomyelin is associated with transcriptionally active chromatin and plays a role in nuclear integrity. *Biol. Cell.* 102 : 361—375.
- Schmidt U., Im K.-B., Benzing C., Janjetovic S., Rippe K., Lichter P., Wachsmuth M. 2009. Assembly and mobility of exon-exon junction complexes in living cells. *RNA.* 15 : 862—876.
- Schoenfelder S., Sexton T., Chakalova L., Cope N. F., Horton A., Andrews S., Kurukuti S., Mitchell J. A., Umlauf D., Dimitrova D. S., Eskiw C. H., Luo Y., Wei C.-L., Ruan Y., Bieker J. J., Fraser P. 2010. Preferential associations between co-regulated genes reveal a transcriptional interactome in erythroid cells. *Nat. Genet.* 42 : 53—61.
- Shevtsov S. P., Dundr M. 2011. Nucleation of nuclear bodies by RNA. *Nat. Cell Biol.* 13 : 167—173.
- Singh O. P., Björkroth B., Masich S., Wieslander L., Daneholt B. 1999. The intranuclear movement of Balbiani ring premessenger ribonucleoprotein particles. *Exp. Cell Res.* 251 : 135—146.
- Skoglund U., Andersson K., Björkroth B., Lamb M. M., Daneholt B. 1983. Visualization of the formation and transport of a specific hnRNP particle. *Cell.* 34 : 847—855.
- Skoglund U., Andersson K., Strandberg B., Daneholt B. 1986. Three-dimensional structure of a specific pre-messenger RNP par-

- title established by electron microscope tomography. *Nature*. 319 : 560—564.
- Smetana K., Daskal I., Busch H. 1979. Further cytochemical studies on the perichromatin granules. *Histochemistry*. 61 : 327—334.
- Sobczak-Thepot J., Harper F., Florentin Y., Zindy F., Brechot C., Puvion E. 1993. Localization of cyclin A at the sites of cellular DNA replication. *Exp. Cell Res.* 206 : 43—48.
- Solovei I., Kreysing M., Lanctôt C., Kosem S., Peichl L., Cremer T., Guck J., Joffe B. 2009. Nuclear architecture of rod photoreceptor cells adapts to vision in mammalian evolution. *Cell*. 137 : 356—368.
- Spector D. L. 1993. Macromolecular domains within the cell nucleus. *Annu. Rev. Cell Biol. USA*. 9 : 265—315.
- Spector D. L., Fu X.-D., Maniatis T. 1991. Associations between distinct pre-mRNA splicing components and the cell nucleus. *EMBO J.* 10 : 3467—3481.
- Stevens B. J., Swift H. 1966. RNA transport from nucleus to cytoplasm in *Chironomus* salivary glands. *J. Cell Biol.* 31 : 55—78.
- Szentirmay M. N., Sawadogo M. 2000. Spatial organization of RNA polymerase II transcription in the nucleus. *Nucleic Acids Res.* 28 : 2019—2025.
- Testillano P. S., Gorab E., Risueño M. C. 1994. A new approach to map transcription sites at the ultrastructural level. *J. Histochem. Cytochem.* 42 : 1—10.
- Trentani A., Cisterna B., Bottone M. G., Biggiogera M. 2006. Impairment of transcription in culture cells after *in vivo* incorporation of anti-RNP antibodies. *Caryologia*. 59 : 362—369.
- Trentani A., Testillano P. S., Risueño M. C., Biggiogera M. 2003. Visualization of transcription sites at the electron microscope. *Eur. J. Histochem.* 47 : 195—200.
- Ullmann S. L. 1973. Oogenesis in *Tenebrio molitor*: histological and autoradiographical observations on pupal and adult ovaries. *J. Embryol. Exp. Morphol.* 30 : 179—217.
- Vázquez-Nin G. H., Abolhassani-Dadras S., Echeverría O. M., Rouelle-Rossier B. V., von Schack M. L., Fakan S. 1997a. Electron spectroscopic imaging analyses of the distribution of phosphorus in Balbiani ring granules and in the surrounding nucleoplasm. *Chromosoma*. 105 : 360—368.
- Vázquez-Nin G. H., Bernhard W. 1971. Comparative ultrastructural study of perichromatin- and Balbiani-ring granules. *J. Ultrastruct. Res.* 36 : 842—860.
- Vázquez-Nin G. H., Echeverría O. M., Fakan S., Leser G., Martin T. E. 1990. Immunoelectron microscope localization of snRNAs in the polytene nucleus of the salivary glands of *Chironomus thummi*. *Chromosoma*. 99 : 44—51.
- Vázquez-Nin G. H., Echeverría O. M., Martin T. E., Lührmann R., Fakan S. 1994. Immunocytochemical characterization of nuclear ribonucleoprotein fibrils in cells of the central nervous system of the rat. *Eur. J. Cell Biol.* 65 : 291—297.
- Vázquez-Nin G. H., Echeverría O. M., Ortiz R., Ubaldo E., Fakan S. 1997b. Effects of hypophyseal hormones on transcription and RNA export to the cytoplasm. *Exp. Cell Res.* 236 : 519—526.
- Vázquez-Nin G. H., Jiménez-García L. F., Echeverría O., Guzmán A., Coeto-Barona G., Nava-Ruiz C. 1999. Correlations of the changes of the frequency of perichromatin granules with the RNA content of the interchromatin region of uterine cells in normal and ovariectomized rats. A high resolution *in situ* hybridization and stereological study. *Biol. Cell*. 91 : 109—115.
- Vecchio L., Solimando L., Biggiogera M., Fakan S. 2008. Use of halogenated precursors for simultaneous DNA and RNA detection by means of immunoelectron and immunofluorescence microscopy. *J. Histochem. Cytochem.* 56 : 45—55.
- Visa N., Puvion-Dutilleul F., Bachelierie J.-P., Puvion E. 1993a. Intranuclear distribution of U1 and U2 snRNPs as visualized by high resolution *in situ* hybridization: revelation of a novel compartment containing U1 but not U2 snRNA in HeLa cells. *Eur. J. Cell Biol.* 60 : 308—321.
- Visa N., Puvion-Dutilleul F., Harper F., Bachelierie J.-P., Puvion E. 1993b. Intranuclear distribution of poly(A)⁺ RNA determined by electron microscope *in situ* hybridization. *Exp. Cell Res.* 208 : 19—34.
- Volonterio O., Ponce de León R. 2004. The first ultrastructural description of the Haswell cells in Temnocephalidae (Platyhelminthes, Temnocephalida), with insights into their function. *Parasitol. Res.* 92 : 355—360.
- Watson M. L. 1962. Observations on a granule associated with chromatin in the nuclei of cells of rat and mouse. *J. Cell Biol.* 113 : 162—167.
- Zancanaro C., Malatesta M., Vogel P., Osculati F., Fakan S. 1993. Ultrastructural and morphometrical analyses of the brown adipocyte nucleus in a hibernating dormouse. *Biol. Cell*. 79 : 55—61.
- Zavala G., Aguilar X., Jiménez-García L. F., Echeverría O. M., Vázquez-Nin G. H. 1992. Changes in the ribonucleoprotein constituents of the nucleus during differentiation of muscle cells in the chick embryo. *Biol. Cell*. 76 : 159—165.
- Zavala G., Vázquez-Nin G. H. 1997. Changes of ribonucleoproteic structures of embryonic epidermal cell nuclei during differentiation and maturation. *Biol. Cell*. 89 : 245—255.
- Zeng C., Kim E., Warren S. L., Berget S. M. 1997. Dynamic relocation of transcription and splicing factors dependent upon transcriptional activity. *EMBO J.* 16 : 1401—1412.
- Zs-Nagy V., Bertoni-Freddari C., Zs-Nagy I., Pieri C., Giuli C. 1977. Alterations in the numerical density of perichromatin granules in different tissues during ageing and cell differentiation. *Gerontology*. 23 : 267—276.

Поступила 19 II 2014

THE PERICHRROMATIN COMPARTMENT OF THE CELL NUCLEUS

D. S. Bogolyubov

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg; e-mail: dmitr@mail.cytspb.rssi.ru

In this review, the data on the structure and composition of the perichromatin compartment, a special border area between the condensed chromatin and the interchromatin space of the cell nucleus, are discussed in the light of the concept of nuclear functions in complex nuclear architectonics. Morphological features, molecular composition and functions of main extrachromosomal structures of the perichromatin compartment, perichromatin fibrils (PFs) and perichromatin granules (PGs) including nuclear stress-bodies (nSBs) that are derivatives of the PGs under heat shock, are presented. A special attention was paid to the features of the molecular composition of PFs and PGs in different cell types and at different physiological conditions.

Key words: cell nucleus, perichromatin compartment, perichromatin fibrils, perichromatin granules, nuclear stress-bodies.