

КАРИОСФЕРА

© Д. С. Боголюбов

Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064;
электронный адрес: dbogol@mail.ru

В обзоре обобщены сведения о механизмах формирования и функциях кариосферы в оогенезе. Кариосфера (известная также как кариосома) — специфическая для мейоза структура ядер половых клеток, обычно ооцитов, которая формируется на стадии диплотены за счет конденсации хромосом и их объединения в весьма ограниченной области ядра. Масштабные преобразования ядерной структуры в ходе формирования кариосферы сопровождаются снижением транскрипционной активности хромосом и могут приводить к практически полному выключению генома из транскрипционных процессов. Кариосфера является эволюционно-консервативной структурой, и ее формирование характеризует оогенез широкого круга беспозвоночных и позвоночных животных, включая человека. Строение кариосферы видоспецифично, но у разных, даже систематически близких, видов оно может существенно различаться. Конденсированный хроматин в составе кариосферы тесно ассоциирован с различным экстрахромосомным материалом, включая в ряде случаев сложные надструктурные комплексы (капсулу кариосферы, ядерные тела), природа и молекулярный состав которых различаются у разных организмов. Специальное внимание в настоящем обзоре уделено терминологической номенклатуре и нерешенным вопросам.

Ключевые слова: кариосфера, кариосома, ядерные компартменты, ядро ооцитов, зародышевый пузырек.

Принятые сокращения: КИГ — кластеры интерхроматиновых гранул, СК — синаптомемный комплекс, ТГЛ — тельце гистонового локуса, ТК — тельце Кахалы, ЯПТ — ядрышкоподобное тело, МАРК — митогенактивируемая протеинкиназа, МРС — контрольная точка мейотической рекомбинации (meiotic recombination checkpoint), NSN — ядрышко без окружения (non-surrounded nucleolus), SN — окруженное ядрышко (surrounded nucleolus).

Более 100 лет назад, в самом начале XX в., американский энтомолог Молси Уиллетт Блэкман (1876—1943), изучая сперматогенез нескольких видов многоножек (*Chilopoda*), впервые описал ядерное «тело», которое состояло преимущественно из конденсированного хроматина и нередко располагалось на периферии ядра сперматоцитов на заключительных стадиях профазы мейоза. Эту структуру Блэкман назвал «кариосферой» (Blackman, 1901, 1903, 1905). Во второй половине XX в. существенный вклад в развитие и обобщение знаний о кариосфере как уникальной структуре клеточного ядра внесли работы прежде всего отечественных исследователей — И. И. Соколова (1885—1973), М. Н. Грузовой (1932—1996), В. Н. Парфенова (1945—2012), их учеников, коллег и соавторов. Однако с момента выхода в свет последних обзоров по кариосфере (Gruzova, Parfenov, 1993; Грузова и др., 1995) прошло более 20 лет, и мы сочли необходимым представить новую сводку с учетом знаний, накопленных за этот период, не претендуя, безусловно, на ее исчерпывающий характер.

Кариосфера — компактная структура, объединяющая все конденсированные хромосомы гаметоцита в ограниченном участке ядра. В большей степени формирование кариосферы характеризует ядро ооцитов. Современные данные о кариосфере в мужском мейозе немногочисленны, и здесь мы их не рассматриваем.

Кариосфера — структура, специфическая для мейоза, которая формируется на стадии диплотены. Однако ее формирование не является универсальным явлением. Наличие кариосферы в ядре ооцита нередко связывают с присутствием в гонаде питающих клеток (например, у беспозвоночных) и соответственно с источниками РНК, поступающих в ооцит, но и это не является общим правилом. Тем не менее формирование кариосферы довольно распространено в животном мире и описано у представителей более чем 120 видов беспозвоночных и позвоночных животных, относящихся к 50 отрядам из 12 классов и 4 типов, — от кишечнополостных до человека (Gruzova, Parfenov, 1993).

Насколько нам известно, среди неполовых клеток только в ядрах некоторых протистов формируется компактное Фельген-положительное тело, напоминающее кариосферу (кариосому) (Райков, 1967), например в трофозоидах дизентерийных амёб рода *Entamoeba* (Демин и др., 2001; Chávez-Munguia et al., 2006; Shiratori, Ishida, 2016) или в зачатке макронуклеуса инфузории *Paramecium caudatum* (Бенкен, Сабанеева, 2011). Эти особые случаи в контексте данного обзора мы не рассматриваем, хотя не исключено, что не только формальные признаки (компактное расположение конденсированного хроматина в ограниченном участке ядра), но и какие-то функциональные особенности могут объединять кариосому про-

тистов с кариосферой (кариосомой) половых клеток многоклеточных животных.

Основной линией морфологических преобразований ядра растущего ооцита в ходе формирования кариосферы являются поэтапная конденсация хроматина, его объединение в компактную структуру и образование разнообразного экстрахромосомного материала. Структура кариосферы видовспецифична, но даже у систематически близких видов ее строение может различаться. У одних организмов хромосомы, собранные в кариосферу, в течение продолжительного времени наблюдаются как индивидуальные биваленты, а у других они морфологически неразличимы, тесно объединяясь в единую массу хроматина. У одних животных хромосомы, формируя кариосферу, стягиваются вокруг особых экстрахромосомных структур различной природы. Наоборот, у некоторых животных компактная кариосома (кариосома) лежит свободно в ядре, хотя и в этом случае она обычно ассоциирована с ядерными тельцами определенных типов или аморфным экстрахромосомным материалом. Особый случай — формирование волокнистой капсулы кариосферы, которая изолирует конденсированные хромосомы от остальной части нуклеоплазмы. Строение и молекулярный состав капсулы кариосферы также могут существенно различаться у разных животных.

Четкие представления об «универсальных» функциях кариосферы и стимулах, приводящих к ее формированию, механизмах этого процесса и причинах впечатляющего морфологического разнообразия кариосферы и ассоциированных с ней структур до сих пор отсутствуют. Принято считать, что сборка конденсированных хромосом в небольшой области крупного ядра представляет собой специальный механизм, необходимый для правильного осуществления дальнейших мейотических делений (Gruzova, Parfenov, 1993). Ряд исследований доказывает, что формирование кариосферы, например, в ооцитах дрозофилы действительно необходимо для правильной сборки мейотического веретена деления (Theurkauf, Hawley, 1992; Wu et al., 2008). Однако с учетом фундаментальности процесса мейоза возникает вопрос: почему кариосома тогда не формируется в мейоцитах целого ряда других животных?

На примере млекопитающих показано, что широкомасштабные преобразования хроматина ооцитов, приводящие к формированию кариосферы, регулируются эпигенетическими механизмами, а ферменты, модифицирующие гистоны, являются главными регуляторами этого процесса (De La Fuente, 2006; Tan et al., 2009; Gu et al., 2010). Однако до конца не известно, насколько механизмы формирования кариосферы совпадают с механизмами конденсации хромосом в митозе. Остается нерешенным и вопрос о механизмах разборки кариосферы перед стадией метафазы I.

Формирование кариосферы обычно совпадает со значительным снижением транскрипционной активности хромосом. В этом смысле стадия кариосферы противоположна транскрипционно активной стадии хромосом типа ламповых щеток. Если стадия ламповых щеток имеется в оогенезе, формирование кариосферы происходит после этой стадии.

Иногда затухание транскрипционной активности хромосом в ходе формирования кариосферы происходит не полностью. Для случаев, когда кариосома сохраняет остаточную транскрипционную активность, до сих пор не определены гены, экспрессия которых при этом происхо-

дит, типы РНК, которые синтезируются, а также функции таких РНК, особенно в процессах раннего эмбрионального развития.

Несмотря на определенный прогресс последних лет в изучении проблемы формирования кариосферы в оогенезе, который достигнут в подавляющем большинстве случаев — дрозофиле и мыши, остается открытым вопрос об универсальности полученных данных. С одной стороны, кариосома — эволюционно консервативная структура, но с другой — слишком велика морфологическая гетерогенность кариосфероподобных образований у разных организмов.

У млекопитающих, в том числе человека, сходные по стадии развития ооциты могут обладать различной конфигурацией хроматина, с множеством промежуточных состояний — от диффузного распределения в ядре до компактной кариосферы. В ядрах ооцитов из атретических фолликулов млекопитающих также обнаруживаются компактные гетерохроматиновые структуры, напоминающие кариосферу. В связи с этим встает важный вопрос оценки качества ооцитов для целей вспомогательных репродуктивных технологий человека и сельскохозяйственных животных.

Терминология и номенклатура: кариосфера или кариосома? Типы кариосферы

С момента открытия кариосферы, уже в первой половине XX в., появилось около 20 различных названий, описывающих кариосфероподобные структуры в ядрах половых клеток различных животных, список приведен в обзоре (Gruzova, Parfenov, 1993). Большинство из этих терминов в настоящее время имеет лишь историческое значение. Исключение составляет термин «кариосома», который использовал Блэкман (Blackman, 1903). Он рассматривал кариосому как частный случай кариосферы — массу конденсированного хроматина, не связанную с заметными экстрахромосомными образованиями. Вслед за Блэкманом мы предлагаем называть кариосомой такую кариосферу, у которой отсутствует внешняя капсула.

В современной литературе термин «кариосома» практически полностью вытеснил оригинальный термин «кариосфера». В словаре генетических терминов (King et al., 2013) кариосома определена как Фёльген-положительное тело в ядре ооцитов *Drosophila* на стадиях 3—13 оогенеза по общепринятой классификации (King, 1970). Действительно, в ооцитах дрозофилы формируется типичная кариосома, представляющая собой компактный «узел» конденсированных хромосом, не окруженных капсулой. Кариосферой же авторы вышеупомянутого словаря называют Фёльген-положительную массу ДНК, но уже в зрелых ооцитах *D. melanogaster*, после резорбции ядерной оболочки. Отметим, что иногда кариосферой также называют модифицированное ядро ооцита целиком, имеющее в этом случае сложную внутреннюю структуру, которую оно приобретает у некоторых животных (например, морских анемонов) во время перехода к делениям созревания (Moiseeva et al., 2017).

Особый ядерный компартмент — капсула кариосферы, изолирующая хроматин от остальной части ядра (Gruzova, Parfenov, 1993). Однако до сих пор нет работ, в которых была бы доказана полная изоляция хромосом,

собранных в кариосферу, при развитии капсулы. В состав капсулы кариосферы обязательно входит волокнистый фибриллярный материал. Иллюзию наличия капсулы иногда могут создавать амплифицированные ядрышки или какой-либо экстрахромосомный материал, окружающий конденсированный хроматин, но такие структуры нельзя считать истинной капсулой кариосферы.

Иногда, в противоположность кариосфере с внешней капсулой, хромосомы располагаются снаружи по отношению к особому экстрахромосомному элементу — центральному телу, которое Грузова (Gruzova, 1988) в отношении озерной лягушки предложила называть «инвертированной капсулой». Мы предлагаем всю подобную конфигурацию ядерных структур называть «инвертированной кариосферой». Очевидно, что этот термин носит формальный характер и отражает лишь топологическое положение хромосом, собранных в кариосферу, по отношению к поддерживающему их центральному телу, которое может иметь различную природу у разных животных.

Опираясь на основополагающие работы Блэкмана (Blackman, 1901, 1903, 1905) и последующие разработки (Gruzova, 1988; Gruzova, Parfenov, 1993; Грузова и др., 1995), в отношении кариосферы мы предлагаем терминологическую номенклатуру, представленную на рис. 1. Основные планы строения кариосферы разных типов схематически представлены на рис. 2.

Кариосфера с капсулой

В 1960—1980-е годы появилось множество морфологических работ, описывающих ультраструктуру капсулы кариосферы различных беспозвоночных и позвоночных животных (Gruzova, Parfenov, 1993). К сожалению, до сих пор наши знания о капсуле кариосферы в основном ограничиваются лишь этими описаниями.

Среди позвоночных морфология капсулы кариосферы и ее динамика подробно изучены в ооцитах травяной лягушки *Rana temporaria*. У этого вида, обладающего четко выраженной сезонностью размножения, волокни-



Рис. 1. Предлагаемая номенклатура понятий «кариосфера» и «кариосома».

стая капсула формируется вокруг хромосом типа ламповых щеток в осенне-зимний период и достигает максимума развития в марте, непосредственно перед овуляцией. Полностью сформированная капсула кариосферы *R. temporaria* достигает 150 мкм в ширину и состоит из нескольких морфологических зон. Ультраструктурное исследование (Gruzova, Parfenov, 1977) показало, что основной структурный элемент капсулы кариосферы травяной лягушки составляют «колечки» (annuli), морфологически напоминающие поровые комплексы ядерной оболочки. Они формируют тяжи, названные «псевдомембранами». Интересно, что в качестве молекулярного компонента капсулы кариосферы *R. temporaria* идентифицирован теломерсвязывающий белок TRF2, ассоциированный с ядерной мембраной (Podgornaya et al., 2000). «Колечки» связаны с тонкофибрилярным материалом, который рассматривают как дериват центрального элемента синаптомембранных комплексов (СК) (Gruzova, Parfe-

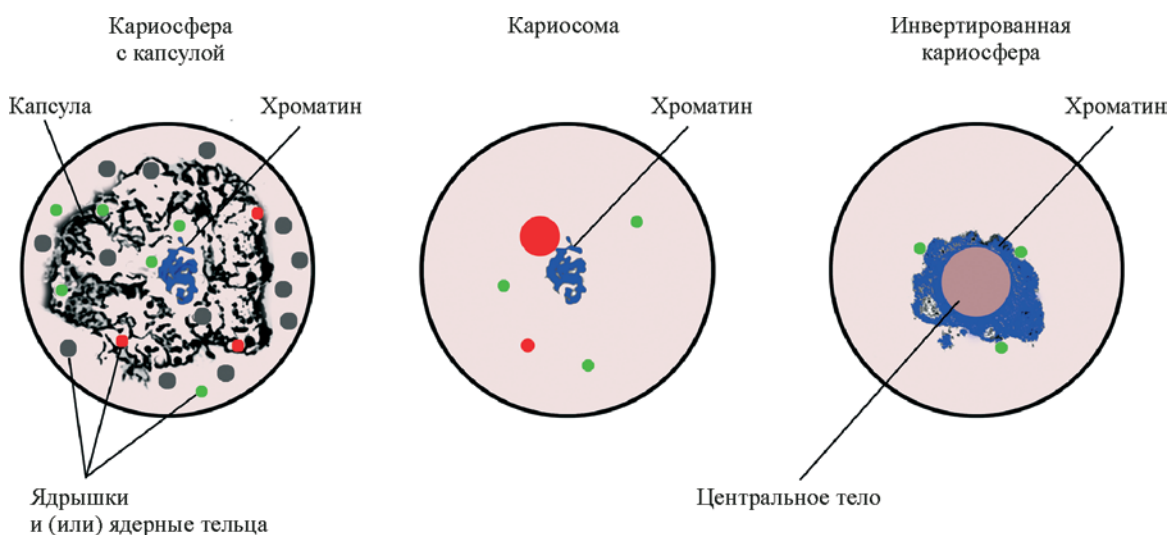


Рис. 2. Основные типы строения кариосферы.

Кругами разного цвета обозначены ядерные тельца разных типов: ядрышки (серый), колинсодержащие тельца (красный) и SC35-содержащие тельца (зеленый). Присутствие и соотношение структур разных типов у разных организмов могут различаться. Например, у многих насекомых, в ядре ооцитов которых формируется кариосфера, ядрышки в оогенезе исчезают рано в отличие от многочисленных амплифицированных ядрышек в ооцитах амфибий. Инвертированная кариосфера показана на примере ооцитов млекопитающих (человека).

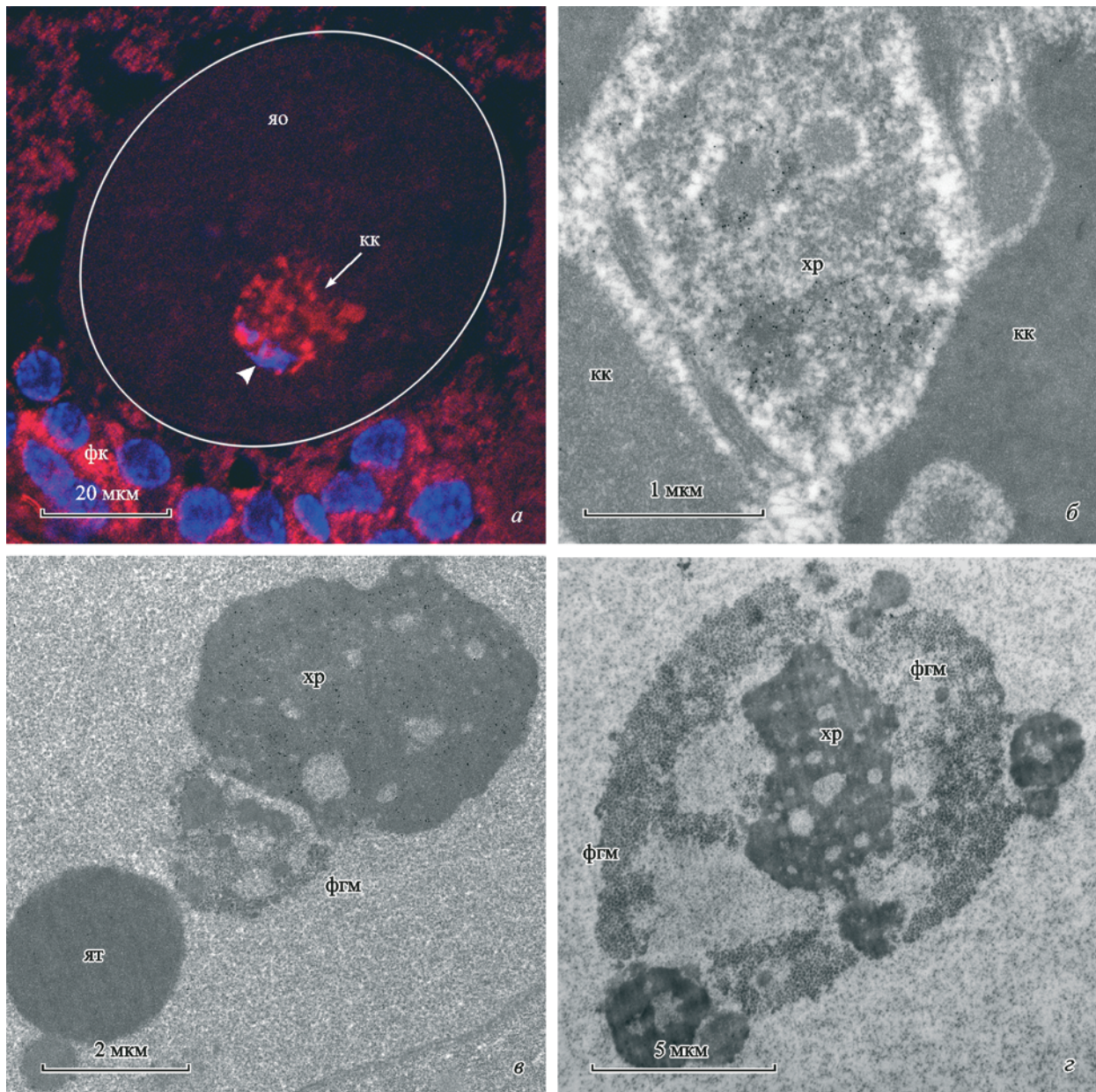


Рис. 3. Особенности строения кариосферы в ооцитах насекомых: кариосфера с капсулой (а, б) и кариосома (в, г).

а — выявление F-актина с помощью окрашивания роданин-фаллоидином (красный) на давленом препарате овариолы *Tribolium castaneum*; ДНК окрашена DAPI (синий), контур ядра ооцита (яо) обведен, фк — фолликулярные клетки. Обратите внимание, что F-актин является мажорным компонентом капсулы кариосферы (кк, стрелка), головка стрелки указывает на конденсированный хроматин в ядре ооцита (кариосферу); из статьи (Степанова, Боголюбов, 2017), с изменениями, публикуется с разрешения редакции журнала «Цитология». б — фрагмент кариосферы с капсулой *T. castaneum* на ультраструктурном уровне; иммуноэлектронная микроскопия, обработка антителами к двухцепочечной ДНК (частицы золота 10 нм), хр — хроматин, кк — фрагменты капсулы кариосферы. в, г — кариосома в ядре ооцита *Tenebrio molitor*: в — иммуноэлектронная микроскопия, обработка антителами к двухцепочечной ДНК (частицы золота 10 нм); хр — хроматин (кариосома), фгм — фиброгранулярный материал, ассоциированный с кариосомой, ят — ядерное тельце; г — стандартная электронная микроскопия, на данном изображении фиброгранулярный материал (фгм) полностью окружает кариосому (хр), создавая иллюзию присутствия капсулы, однако волокнистый компонент отсутствует; из статьи (Боголюбов и др., 2012), публикуется с разрешения редакции журнала «Цитология».

пов, 1977). Срединная часть капсулы ассоциирована с многочисленными амплифицированными ядрышками. Кроме того, авторы описали связанные с капсулой ядерные тельца, состоящие из 25-нанометровых гранул, которые, по-видимому, представляют собой кластеры интерхроматиновых гранул (КИГ).

Кариосфера со сложной капсулой формируется в ооцитах некоторых насекомых. У комаров (например, *Aedes aegypti*) капсула кариосферы состоит из нескольких

слоев, образованных поликомплексами — аномальными множественными СК, уложенными в стопки, и псевдомембранами, которые, как и у травяной лягушки, образованы структурами, напоминающими поровые комплексы (Fiil, Moens, 1973; Fiil, 1974, 1976). Развитие сложной многослойной капсулы кариосферы, структура которой имеет специфические особенности даже у представителей близких видов и включает в себя разнообразные фибриллярные тяжи, характеризует ооциты златоглазок (*Ne-*

uroptera). С капсулой кариосферы златоглазки *Chrysopa perla* ассоциированы ядерные тельца, морфологически напоминающие КИГ (Gruzova et al., 1972).

Отметим необычный случай трансформации ядерных структур при переходе ооцита к делениям созревания, который описан в оогенезе нового модельного организма — кораллового полипа, морского анемона *Nematostella vectensis* (Moiseeva et al., 2017). В этот период у данного вида хромосомы ооцита находятся в высококонденсированном состоянии, а в морфологически сильно измененном ядре (которое авторы называют «кариосферой») выделяется несколько зон, включая плотную зону, окружающую конденсированные хромосомы, и более гомогенную периферическую зону. Весьма вероятно, что эти морфологически различные зоны ядра могут вместе составлять сложную капсулу кариосферы, однако для решения этого вопроса настоятельно требуется проведение электронно-микроскопического исследования.

Капсула кариосферы представляет собой одну из многих структур клеточного ядра, в которых в норме присутствует значительное количество фибриллярного актина (F-актина), выявляемого с помощью стандартного окрашивания фаллоидином (рис. 3, а). Пучки внутриядерного фибриллярного актина являются ведущим элементом капсулы кариосферы некоторых насекомых — жука-чернотелки *Tribolium castaneum* (Bogolyubov et al., 2013), долгоносика *Anthonomus pomorum* (Świątek, 1999), нескольких изученных видов златоглазок (Rübsam, Büning, 2001), а среди позвоночных — травяной лягушки (Parfenov et al., 1995). Среди других структурных белков компонентом капсулы кариосферы является ламин В, входящий в состав фибриллярных тяжей (Bogolyubov et al., 2013).

Существует несколько гипотез относительно функций капсулы кариосферы, но ни одна из них не доказана. Особый интерес представляет гипотеза о том, что капсула кариосферы, включая ассоциированные с ней некоторые ядерные тельца, может представлять собой особый ядерный компартмент, обеспечивающий упаковку и (или) хранение продуктов хромосомной активности (Gruzova, Parfenov, 1993). Так, в ооцитах некоторых жуков (Świątek, Jaglarz, 2004; Bogolyubov et al., 2013) капсула кариосферы аккумулирует значительные количества малых ядерных РНП (snРНП), имеющих, по-видимому, отношение к сплайсингу пре-мРНК. Sm-белки snРНП выявлены и в составе волокнистой капсулы кариосферы травяной лягушки (Ильичева и др., 2016). Вместе с тем в ооцитах *Tribolium* один из необходимых факторов сплайсинга SR-белок SC35/SRSF2 концентрируется не в капсуле кариосферы, а в ядерных тельцах — аналогах КИГ (Баталова, Боголюбов, 2013). С помощью инъекций в ооциты мРНК, кодирующей белок *T. castaneum* Y14 — фактор сплайсинга, опосредованно связанный с экспортом мРНК, показано, что капсула кариосферы является дефинитивным компартментом для этого белка, в то время как SC35-содержащие тельца — лишь провизорным (Kiselev et al., 2017). Функциональное значение аккумуляции некоторых факторов сплайсинга (snРНП, Y14) в капсуле кариосферы остается неизвестным.

Кариосома типа *Drosophila*

При переходе от стадии пахитены к стадии диплотены в ядре ооцитов *Drosophila* формируется типичная кариосома (кариосфера, лишенная капсулы), которая суще-

ствует вплоть до метафазы I и объединяет все хромосомы. Отсутствие капсулы кариосферы у *Drosophila* хорошо подтверждается на ультраструктурном уровне (Liu et al., 2006a).

Несмотря на то что формирование кариосферы обычно сопровождается выключением хромосом из транскрипционных процессов, в оогенезе дрозофилы на поздних стадиях развития кариосомы (стадии 9—10) происходит непродолжительный всплеск РНК-синтетической активности (Navarro-Costa et al., 2016). При этом кариосома на непродолжительный срок становится менее компактной, а индивидуальные хромосомы снова могут быть визуализированы. Затем кариосома возвращается к своему компактному состоянию (Mahowald, Tiefert, 1970; Liu et al., 2006a). Во время синтеза РНК кариосома чувствительна к действию генотоксических агентов, в то время как ее компактное состояние защищает хромосомы от их действия (Munoz, Mazar Barnett, 1998). Временное возобновление синтеза РНК на поздней стадии развития кариосферы (кариосомы), по-видимому, является специфической особенностью оогенеза дрозофилы.

Среди других беспозвоночных кариосома формируется, например, в ядрах ооцитов гидры, некоторых нематод и пиявок (Gruzova, Parfenov, 1993). У пиявок рода *Glossiphonia* кариосома характеризуется относительно низкой конденсацией хроматина (Świątek, 2005), при этом она сохраняет РНК-синтетическую активность вплоть до поздних стадий развития (Грузова, Зайчикова, 1967).

Хотя кариосфера (кариосома) типа *Drosophila* лишена капсулы, она тем не менее тесно связана с определенными ядерными тельцами. В ядре ооцитов дрозофилы наиболее заметным является тонкофибрилярное тело правильной сферической формы 1.5 мкм в диаметре, которое связано с кариосомой на протяжении довольно длительного периода диплотены (стадии 3—8). Впоследствии (стадия 10) это одиночное тело распадается на несколько более мелких телец (Liu et al., 2006a). Известное в старой литературе как «внутреннее тело» (Binnenkörper) (Bier et al., 1967), в настоящее время не подлежит сомнению, что оно представляет собой своеобразное тельце Кахалы (ТК) ооцитов, поскольку содержит ряд маркерных белков и РНК (Liu et al., 2006a). Характерный структурный комплекс кариосомы и крупного ТК формируется в ядре ооцитов и некоторых других мух (Bogolyubov, Stepanova, 2007). Еще один тип ядерных телец, ассоциированных с кариосомой дрозофилы, представляет собой одиночное тельце гистонового локуса (ТГЛ), которое присутствует лишь на ранних стадиях, а затем исчезает (Liu et al., 2006a). Подробнее о ТК и ТГЛ (последние были впервые открыты именно в клетках *Drosophila* — Liu et al., 2006b), их молекулярном составе и функциях см. обзоры (Nizami et al., 2010; Ходюченко, Красикова, 2014).

Любопытно, что структурный комплекс, образованный кариосомой и крупным ядерным телом, описан в ооцитах пиявки *Erpobdella johannsoni* (Ben Ahmed et al., 2013). Однако авторы называют соответствующее тело «ядрышком», основываясь лишь на его позитивном окрашивании азотнокислым серебром.

У некоторых исследованных видов насекомых, у которых кариосфера лишена волокнистой капсулы, ее строение несколько отличается от строения кариосомы дрозофилы (рис. 3, в). В ооцитах *Tenebrio molitor* (Coleoptera) и *Panorpa communis* (Mecoptera) кариосома окружена рых-

лым, аморфным фиброгранулярным материалом, который состоит из хаотично перемешанных 30—50-нанометровых гранул и тонких (около 10 нм) фибрилл (рис. 3, в, з). Этот материал содержит ряд факторов, связанных с экспрессией генов, в частности РНК-полимеразу II и факторы сплайсинга (Bogolyubov et al., 2000; Bogolyubov, Pargenov, 2001; Batalova et al., 2005). С учетом того, что сформированная кариосома у данных видов насекомых транскрипционно неактивна (Bogolyubov, 2007), указанные факторы, очевидно, уже вышли из процессов транскрипции и сплайсинга.

Формирование кариосомы у *Drosophila*. В ооцитах дрозофилы кариосома формируется после завершения стадии пахитены профазы мейоза (стадия 3), когда завершается мейотическая рекомбинация хромосом, восстанавливаются двухнитевые разрывы ДНК и полностью разбираются СК. Формирование кариосомы, по-видимому, происходит независимо от белков СК, поскольку в ооцитах мутантных мух, у которых имеют место нарушения в формировании СК, образуется кариосома, не имеющая морфологических аномалий (Takeo et al., 2011).

В виде компактной массы хроматина кариосома дрозофилы присутствует даже после разборки оболочки ядра ооцита, вплоть до метафазы I. Показано, что кариосома служит центром формирования биполярного веретена перед первым делением мейоза (Theurkauf, Hawley, 1992; Wu et al., 2008), а нарушения процесса формирования кариосомы при некоторых мутациях приводят к нарушениям сборки единого веретена деления (Cullen et al., 2005). Известна, например, мутация *ff16* (*Syntaxin 13*), при которой кариосома оказывается разделенной на 2—3 части и вокруг каждого такого блока хроматина формируется отдельное веретено (Fedorova et al., 2001).

Протекание мейоза до репарации двухнитевых разрывов ДНК, образующихся во время рекомбинации, полной рекомбинации и высвобождения хромосом от ядерной оболочки, после чего хромосомы становятся способными сформировать кариосому, контролируется системой контрольной точки мейотической рекомбинации (*meiotic recombination checkpoint*, MRC) (Subramanian, Hochwagen, 2014). У мух, несущих мутантные гены, которые ответственны за формирование веретена деления (мутации класса *spindle*, такие как *okra* и *spindle B*), система MRC нарушает формирование кариосомы за счет неполной репарации двухнитевых разрывов ДНК (Ghabrial, Schüpbach, 1999). В этом случае кариосома либо аномальным образом связана с ядерной оболочкой, либо разделена на отдельные блоки конденсированного хроматина (González-Reyes et al., 1997; Ghabrial et al. 1998; Ghabrial, Schüpbach, 1999; Abdu et al., 2002; Staeва-Vieira et al., 2003).

Необходимым элементом каскада реакций MRC является киназа Mei-41 — гомолог ATM/ATR у *Drosophila*, которая в свою очередь контролирует чекпойнт-киназу Mpk (гомолог Chk2), что обеспечивает возникновение двухцепочечных разрывов ДНК, специфичных для мейоза (Subramanian, Hochwagen, 2014). Показано, что при этом какая-либо мутация класса *spindle* предотвращает дефекты формирования кариосомы (Ghabrial, Schüpbach, 1999; Abdu et al., 2002). Восстановление нормальной морфологии кариосомы также наблюдали, если одновременно имела место мутация в гене *mei-W68*, который кодирует подобный ДНК-топоизомеразе II белок, необходимый для создания двухцепочечных разрывов (Ghabrial, Schüp-

bach, 1999). В целом использование двойных мутантов позволяет проверить, зависят ли аномалии формирования кариосомы от MRC.

Считают, что дефекты кариосомы, возникающие при мутациях класса *spindle*, могут отражать аномалии более ранних событий мейоза, поскольку морфология кариосомы мутантов напоминает состояние хроматина в проооцитах дикого типа в норме, которое сохраняется на более поздних стадиях оогенеза мутантных мух (Ghabrial, Schüpbach, 1999; Abdu et al., 2002; Lancaster et al., 2010).

У многих мутантов аномальный фенотип кариосомы возникает независимо от MRC. Дефектную кариосому, напоминающую аномальную кариосому мух с мутациями класса *spindle*, наблюдали в более чем 50 % ооцитов, несущих мутантный ген *deadlock*, который необходим для нормального протекания различных стадий оогенеза *Drosophila*, но не для репарации двухнитевых разрывов ДНК (Wehr et al., 2006). Известен ряд других MRC-независимых мутаций, при которых ооциты демонстрируют сходную морфологию аномальной кариосомы, например мутации гена *encore*, ответственного за регуляцию клеточного цикла (Van Buskirk et al., 2000).

В ооцитах мух, несущих мутантный ген, кодирующий белок Vasa (известный маркер полярной плазмы), в ядре присутствуют 2—3 блока конденсированного хроматина вместо нормальной кариосомы (Styhler et al., 1998; Tomancak et al., 1998). Поскольку белок Vasa не участвует в репарации двухцепочечных разрывов ДНК, которые сопровождают мейотическую рекомбинацию, аномальная морфология кариосомы при мутациях гена *vasa*, очевидно, не связана с сохранением разрывов ДНК. Мутация в другом гене (*krimper*), кодирующей, как и *vasa*, компонент полярной плазмы, также приводит к аномалиям формирования кариосомы и как результат — к стерильности самок (Lim, Kai, 2007).

К нарушению нормального формирования кариосомы *Drosophila* приводит снижение уровня некоторых нуклеопоринов, включая белки Nup62 или Nup93. В этом случае вместо компактной кариосомы, расположенной в центре ядра, появляется несколько блоков конденсированного хроматина, связанных с ядерной оболочкой. Сходный эффект наблюдали у мух, несущих мутацию в гене *Nup62*. Однако деплеция некоторых других белков порового комплекса не оказывала такого эффекта (Breuer, Ohkura, 2015).

Важными регуляторами преобразований хроматина в ходе формирования кариосферы, очевидно, являются эпигенетические модификаторы хроматина, включая ферменты, которые участвуют в модификациях гистонов (Flora et al., 2017). Установлено, что одним из главных регуляторов формирования кариосомы *Drosophila* и, возможно, кариосферы других животных является консервативная киназа гистонов NHK-1 (*nucleosomal histone kinase-1*), которая у дрозофилы известна как Vrk-1 (Cullen et al., 2005; Ivanovska et al., 2005; Lancaster et al., 2007, 2010).

Активность киназы NHK-1 подавляет система MRC, что препятствует реорганизации структуры ядра ооцита, включая формирование кариосомы. У мух, несущих мутантный ген *nhk-1*, кариосома демонстрирует сходные морфологические дефекты, что и в случае мутаций класса *spindle*: она существенно менее компактна и часто находится в контакте с ядерной оболочкой в виде нескольких блоков конденсированного хроматина. Однако в отличие от *spindle*-мутантов наблюдаемые дефекты формирова-

ния кариосомы не требуют активации MRC (Lancaster et al., 2010).

Первое доказательство ключевой роли киназы NHK-1 в формировании кариосомы получено в результате исследования, продемонстрировавшего необходимость для правильной сборки хромосом в кариосому специфического фосфорилирования гистона H2A по остатку треонина-119, расположенному в С-концевой части молекулы (Ivanovska et al., 2005). По окончании мейотической рекомбинации хромосом, когда остаток серина-139 в молекуле гистона γ -H2Av (вариант γ -H2AX у *Drosophila*) находится в дефосфорилированном состоянии, киназа NHK-1 фосфорилирует треонин-119, после чего происходит дезинтеграция СК, привлечение конденсинов на хромосомы и в итоге формирование кариосомы.

Представлены экспериментальные данные, объясняющие тот факт, что абберрантные хроматиновые глыбки, возникающие вместо нормальной кариосомы при мутациях в гене *nhk-1*, оказываются тесно связанными с ядерной оболочкой (Lancaster et al., 2007). Оказалось, что формирование нормальной кариосомы нарушает либо деплеция NHK-1, либо экспрессия фактора BAF (barrier-to-autointegration factor). Наоборот, в результате фосфорилирования BAF киназой NHK-1 формируется нормальная кариосома. Эти данные имеют принципиальное значение для понимания механизмов формирования кариосомы, поскольку BAF представляет собой хорошо известный линкер между хроматином и ядерной оболочкой за счет одновременных взаимодействий с ДНК и белками внутренней ядерной мембраны, включая белки LEM-D (Lamina-associated polypeptide 2, Emerin, MAN1 domain). Такие взаимодействия, как известно, обеспечивают интегративный механизм поддержания целостности генома (Jamin, Wiebe, 2015). Фосфорилирование фактора BAF киназой NHK-1 позволяет хромосомам ооцита отсоединиться от ядерной оболочки, что приводит к формированию нормальной компактной кариосомы, расположенной в центре ядра. Если фосфорилирование BAF так или иначе нарушено, конденсированные хромосомы остаются связанными с ядерной оболочкой, формируя дефектную кариосому.

Помимо NHK-1 деметилаза гистонов Kdm5/Lid также регулирует формирование кариосомы в оогенезе *Drosophila* (Zhaunova et al., 2016). Этот фермент удаляет метильную группу в остатке лизина-4 молекулы триметилированного гистона H3 (H3K4me3), который связан с двухцепочечными разрывами ДНК; при этом нокаут гена *Kdm5* вызывает значительные морфологические аномалии хроматина (Navarro-Costa et al., 2016). В частности, отсутствие Kdm5 влияет на перестройку хроматина во время упомянутого ранее кратковременного периода возобновления транскрипционной активности, специфичного для оогенеза *Drosophila* (стадии 9—10), и существенно удлиняет этот период. Сама по себе деметилазная активность Kdm5/Lid не является необходимым фактором для правильной сборки кариосомы, тем не менее для этого требуется активность гена *Kdm5/lid* (*Kdm5/little imaginal discs*) (Zhaunova et al., 2016). Так, аномалии в формировании кариосомы и возникновение стерильности самок *Drosophila* вызывает экспрессия коротких шпилечных РНК (shРНК), мишенью которых служит ген *Kdm5/lid*. Сходный эффект демонстрирует и мутация в гене *Kdm5/lid*. Авторы показали, что снижение уровня белка Kdm5/Lid нарушает формирование кариосомы независимо от MRC-сигнального пути, и эти нарушения, по-видимому, связаны с со-

бытиями, которые имеют место на более ранних стадиях оогенеза.

Нормальное формирование кариосомы и поддержание ее структурной целостности в ооцитах *Drosophila* регулирует и консервативная серин/треонин-протеинкиназа SRPK (Loh et al., 2012). У стерильных мух, несущих мутантный ген *srpk*, конденсированный хроматин в ядре ооцитов может находиться в виде скоплений отдельных глыбок, либо кариосома как единая масса хроматина может иметь неправильную форму, демонстрируя заметные выступы на поверхности. Иногда аномальные блоки конденсированного хроматина могут быть ассоциированы с ядерной оболочкой. Нарушения нормального формирования кариосферы при мутациях в гене *srpk* происходят независимо от MRC.

Молекулярные механизмы, которые приводят к аномалиям формирования кариосомы в условиях дефицита SRPK, еще предстоит установить. Не исключено, что для отсоединения хромосом от ядерной оболочки в ходе формирования кариосомы в ядре ооцитов *Drosophila* требуется фосфорилирование рецептора ламина В (LBR) — белка, расположенного на внутренней ядерной мембране, который присоединяет ламину и гетерохроматин к ядерной оболочке и который является одним из субстратов SRPK (Giannakouros et al., 2011).

Для правильной сборки кариосомы и поддержания ее структурной целостности, по-видимому, необходимы белки семейства Smc (structural maintenance of chromosomes). Известно, что хромосомные аномалии часто связаны с мутациями генов, кодирующих эти белки, особенно белки комплекса Smc5/6 (Jeppsson et al., 2014). В ооцитах *Drosophila* белок Smc6 был локализован в кариосоме. Показано, что у *smc5/6*-мутантных мух происходит задержка развития ооцитов на стадии пахитены и имеет место более позднее формирование кариосомы (Tran et al., 2016). Кроме того, в сформированной кариосоме *Drosophila* был также локализован конденсин Smc4. На более ранней стадии этот белок занимает одиночную область внутри ранней кариосомы, в ходе ее развития выявляется в нескольких зонах и, наконец, в полностью сформированной кариосоме распределяется по всему ее объему (Ivanovska et al., 2005).

В поддержании структурной целостности кариосомы *Drosophila* играет мРНК — продукт гена *oskar*. Эта РНК обладает как кодирующими, так и некодирующими функциями и участвует в формировании эмбриональных осей тела (Lasko, 2011). Отсутствие мРНК *oskar* (независимо от ее функций) нарушает правильное формирование кариосомы, которая оказывается фрагментированной на несколько блоков конденсированного хроматина (Jenny et al., 2006; Kanke et al., 2015).

Наконец, имеются данные, указывающие на то, что определенную роль в формировании кариосомы играет ядерный актин, поскольку мутации в нескольких генах, регулирующих функции актина в ооцитах, приводят к значительным аномалиям формирования кариосомы (Djagaeva et al., 2005). В частности, авторы проанализировали мутации генов *Src64* и *Tec29*, которые кодируют две тирозинкиназы *Drosophila*, участвующие в регуляции актиновой сети. Аномалии формирования кариосомы имеют место при мутациях генов, регулирующих полимеризацию-деполимеризацию актина (*spire* и *chickadee/profilin*), а также гена, кодирующего белок Kelch, который отвечает за сшивку актиновых филаментов. Хотя функции и механизмы действия соответствующих белков

различаются, аномалии кариосомы в ооцитах мутантных мух оказались сходными: конденсация хроматина в кариосому запаздывала, а кариосома не была компактной и теряла сферическую форму, будучи иногда фрагментированной.

Кариосфера млекопитающих

В последние годы появилось несколько обзоров, касающихся преобразований хроматина ооцитов в оогенезе млекопитающих (De La Fuente, 2006; Tan et al., 2009; Gu et al., 2010; De La Fuente et al., 2012; Luciano, Lodde, 2013; Luciano et al., 2014; Lodde et al., 2015). При этом единая номенклатура в отношении конфигурации хроматина ооцитов млекопитающих отсутствует. За исключением отдельных работ (Parfenov et al., 1989; De La Fuente et al., 2004a), редко используется термин «кариосфера», хотя попытки сравнить определенные конфигурации хроматина в ядре ооцитов млекопитающих с кариосферой других животных проводились (Combelles et al., 2002; Luciano, Lodde, 2013; Luciano et al., 2014; Lodde et al., 2015). Основная проблема состоит в том, что ооциты млекопитающих, выделенные из фолликулов примерно одного размера и возраста, представляют неоднородную популяцию и могут существенно различаться по конфигурации хроматина.

Конфигурация хроматина в ооцитах млекопитающих. Терминология. Инвертированная кариосфера. Кариосфера формируется в ядре ооцитов подавляющего большинства исследованных видов млекопитающих, за исключением козы, кошки и овцы. В ооцитах козы хроматин конденсируется, формируя несколько крупных блоков, которые никогда не агрегируют в единую массу (Sui et al., 2005). В ооцитах кошки хроматин также занимает большую часть ядра, и ретикулярная конфигурация хроматина ооцитов сохраняется на всем протяжении развития фолликулов (Comizzoli et al., 2011). Необычная конфигурация хроматина, ассоциированного с ядерной оболочкой, которую трудно назвать

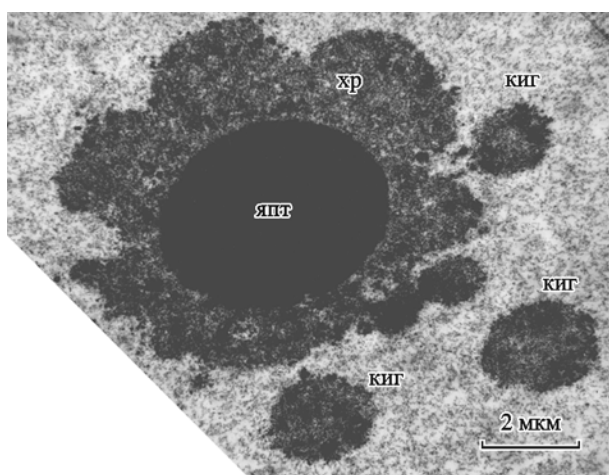


Рис. 4. Ультраструктура кариосферы в ядре ооцита из антрального фолликула человека.

Хроматин (хр) окружает снаружи ядрышкоподобное тело (япт) — центральное тело инвертированной кариосферы, с которой также ассоциированы кластеры интерхроматиновых гранул (киг). Микрофотография любезно предоставлена Г. Н. Почукалиной.

кариосферой, формируется в ооцитах овцы (Russo et al., 2007); см. ниже.

Существуют две принципиально различающиеся между собой морфологические модели формирования кариосферы у млекопитающих: ассоциация хроматина вокруг центрального экстрахромосомного тела, что приводит к формированию инвертированной кариосферы, и формирование «обычной» кариосомы в виде плотной массы конденсированного хроматина.

У некоторых видов (мышь, человек) конденсированный хроматин собирается вокруг особой ядерной структуры, известной как ядрышкоподобное тело (ЯПТ; nucleolus-like body, NLB) (Szöllösi et al., 1991), формируя вокруг нее заметный периферический ободок (рис. 4). Иногда ЯПТ ооцитов млекопитающих называют «постъядрышком» (Почукалина, Парфенов, 2008) или «остаточным ядрышком» (nucleolar remnant — Fair et al., 2001), чтобы подчеркнуть природу этой специфической для ооцитов млекопитающих ядерной органеллы как деривата ядрышка. Грузова (Gruzova, 1988) предложила называть эту структуру «центральным телом», чтобы подчеркнуть ее поддерживающую роль для хромосом, собранных в кариосферу такого типа. В этом случае кариосфера является «инвертированной», поскольку хромосомы располагаются снаружи по отношению к экстрахромосомной структуре (центральному телу) — в отличие от кариосферы с капсулой, когда хромосомы расположены внутри капсулы кариосферы. Это, однако, не означает, что все экстрахромосомные структуры в случае формирования инвертированной кариосферы находятся внутри массы конденсированного хроматина. Электронно-микроскопические исследования показали, что в ооцитах человека вместе с хромосомами к центральному телу (ЯПТ) в ходе формирования кариосферы стягиваются КИГ (рис. 4), располагаясь на периферии комплекса (Parfenov et al., 1989; Miyara et al., 2003).

Следует подчеркнуть, что в подавляющем большинстве работ, посвященных ядру ооцитов млекопитающих, конфигурация хроматина, соответствующая инвертированной кариосфере, носит название «окруженного ядрышка» (surrounded nucleolus, SN) — в противоположность «ядрышку без окружения» (non-surrounded nucleolus, NSN), когда кариосфера отсутствует (Mattson, Albertini, 1990; Debey et al., 1993; Zuccotti et al., 1995; Tan et al., 2009).

Следует сделать еще одно терминологическое замечание. В ранней работе, посвященной ультраструктуре ядер ооцитов человека (Parfenov et al., 1989), полностью фибриллярная структура, неактивная в отношении синтеза РНК и известная теперь как ЯПТ, была названа «ядрышком», а «ядрышкоподобными телами» — структуры, известные теперь как КИГ.

Конфигурация NSN характеризуется диффузным или сетчатым распределением хроматина по всему ядру. В ооцитах с конфигурацией SN ДНК-специфические красители (DAPI, Hoechst) отчетливо выявляют ярко окрашивающееся кольцо вокруг ЯПТ (инвертированную кариосферу). Иногда различают промежуточные картины расположения хроматина вокруг ЯПТ: не полностью окруженное ядрышко (pNSN) с отдельными блоками конденсированного хроматина за пределами кариосферы и частично окруженное ядрышко (pSN) с неполным кольцом хроматина вокруг ЯПТ (Bouniol-Baly et al., 1999).

В любом случае NSN-конфигурация хроматина предшествует конфигурации SN, однако, как было отмечено,

ооциты как с NSN-, так и с SN-конфигурацией хроматина могут быть выделены из фолликулов одной стадии развития, но с постепенным увеличением доли SN-ооцитов по мере роста фолликулов. В достигших максимального развития антральных фолликулах макак-резусов доля ооцитов с кариосферой (SN-конфигурацией) достигает 86 % (Schramm et al., 1993).

Что касается определенных конфигураций хроматина в ооцитах млекопитающих, к сожалению, в настоящее время единой номенклатуры не существует. Многие авторы применительно к конкретному виду животных описывали состояние хроматина в ооцитах под разными названиями, используя разные аббревиатуры; их обширный список приведен в обзорах (Tan et al., 2009; Luciano, Lodde, 2013; Luciano et al., 2014).

В частности, предложена детальная классификация состояния ядерных структур в ооцитах человека, развивающихся *in vitro* (Combelles et al., 2002). Авторы, называя ЯПТ «ядрышком», различают: 1) частично окруженное ядрышко, когда практически весь хроматин в виде тонких фибрилл распределен по ядру (группа А; кариосфера отсутствует); 2) окруженное ядрышко, вокруг которого стянут весь хроматин (группа В; полностью сформированная кариосфера); 3) частично окруженное ядрышко лишь с отдельными блоками хроматина в остальной части ядра (группа С; некомпактная кариосфера); 4) окруженное ядрышко вместе с тяжами хроматина в ядре, но в отсутствие тонких фибрилл хроматина, как в первом случае (группа D; также некомпактная кариосфера).

Ядрышкоподобное тело (центральное тело кариосферы), если существует, является наиболее заметной ядерной органеллой ооцитов млекопитающих. Оно имеет правильную сферическую форму и состоит из плотно упакованных, случайным образом ориентированных тонких (6—10 нм) фибрилл (Chouinard, 1971, 1975). Полностью сформированное ЯПТ не синтезирует рРНК, и остатки гранулярного компонента ядрышка (прорибосомные частицы), если присутствуют, можно наблюдать лишь на его периферии.

Полный молекулярный состав и функции ЯПТ неизвестны. В ооцитах мыши ЯПТ содержит некоторые структурные белки, такие как ламины А и В и теломерсвязывающий белок TRF2, но в них не выявлены актин и ДНК-топоизомераза II (Pochukalina et al., 2016). Поскольку ЯПТ имеет ядрышковое происхождение, неудивительно, что оно содержит некоторые белки ядрышка, участвующие в процессинге пре-рРНК и формировании рибосом (Zatsepina et al., 2000). В то же время ЯПТ не содержит рРНК (Shishova et al., 2015).

Противоречивы имеющиеся фрагментарные сведения о возможности накопления в ЯПТ некоторых неядрышковых белков. Например, в некоторых работах, выполненных с помощью иммуноэлектронной микроскопии на ооцитах свиньи (Koresny et al., 1996), мыши (Почукалина, Парфенов, 2008) и человека (Parfenov et al., 1998), сообщалось о присутствии в составе ЯПТ коилина — маркерного белка ТК и ТГЛ. Согласно данным некоторых авторов (Koresny et al., 1996), ЯПТ ооцитов свиньи демонстрируют мечение антителами к факторам сплайсинга пре-мРНК (snRNP и SR-белку SC35). Однако другие авторы (Parfenov et al., 1998; Почукалина, Парфенов, 2008; Pochukalina et al., 2016) не выявили белка SC35 (маркер КИГ) в ЯПТ ооцитов мыши и человека.

Морфологическое разнообразие кариосферы (кариосомы) и ЯПТ у млекопитающих.

Хотя ассоциация конденсированного хроматина с ЯПТ типична для ооцитов некоторых млекопитающих, корреляция между длительным существованием подобных ядерных структур и формированием кариосферы может быть прослежена не всегда. У некоторых видов конденсированный хроматин вместо формирования заметного ободка вокруг ЯПТ образует просто компактную массу (кариосому).

Тенденцию к ассоциации с ядрышками проявляет конденсированный хроматин в ооцитах кролика. Однако у этих животных ядрышки ооцитов исчезают, когда кариосфера полностью сформирована и представлена массой конденсированного хроматина — кариосомой (Wang et al., 2009).

В ооцитах коровы формируется компактная кариосома (Chohan, Hunter, 2003), а своеобразные фибриллярные ЯПТ, неактивные в отношении синтеза рРНК, имеют весьма характерную структуру, которая возникает за счет смещения фибриллярных центров на периферию ядрышек, в результате чего формируется своеобразная «шапочка» (Crozet et al., 1986; Fair et al., 1996). Данные о том, окружает ли конденсированный хроматин ЯПТ в ходе формирования кариосомы крупного рогатого скота, противоречивы. Некоторые авторы не наблюдали заметного хроматинового «кольца» вокруг ЯПТ (Lodde et al., 2007), в том числе на ультраструктурном уровне (Fair et al., 1996). Однако другие авторы сообщали о том, что в ооцитах коровы хроматин может формировать подобную перинуклеолярную структуру, и называли такое состояние хроматина SN-конфигурацией (Liu et al., 2006c).

В 67 % ооцитов из ранних антральных фолликулов овцы конденсированный хроматин окружает ЯПТ. Однако в ооцитах из средних и преовуляторных антральных фолликулов хроматин демонстрирует весьма необычное расположение, названное SNE-конфигурацией (surrounding nuclear envelope) (Russo et al., 2007). В этом случае не наблюдается компактной кариосомы, а конденсированный хроматин подстилает ядерную оболочку.

Конденсация хроматина ооцитов в компактную массу вслед за стадией диффузного расположения в ядре в виде тяжелой прослежена в оогенезе лошади (Hinrichs et al., 1993; Hinrichs, 2010). Авторы указывают на то, что формирование кариосферы в ооцитах лошади напоминает таковую в ооцитах человека. Однако, по нашему мнению, конфигурация хроматина в этом случае различается, поскольку на микрофотографиях ядра ооцитов лошади не идентифицируются ЯПТ. Это заметно, если сравнить, например, рис. 2, С, D в статье (Hinrichs, 2010) с иллюстрациями в работах, выполненных на ооцитах человека (Parfenov et al., 1989, рис. 7, 8; Combelles et al., 2002, рис. 1, В).

Кариосфера в виде одиночной массы конденсированного хроматина (типичная кариосома) формируется в ядре ооцитов собаки (Lee et al., 2008). При этом структуры, напоминающие ядрышки, находятся внутри массы хроматина, но они не так заметны, как ЯПТ в ооцитах мыши или человека (Reynaud et al., 2009). Похожими морфологическими признаками характеризуется кариосфера (кариосома) в ооцитах хорька (Sun et al., 2009).

Транскрипционная активность кариосферы млекопитающих. Вне зависимости от морфологических особенностей строения кариосферы ее развитие в ядре ооцитов млекопитающих отражает общую тенденцию к существенному снижению транскрипционной активности хромосомного аппарата, что не зависит ни от возраста животных, ни от размера ооцитов (Вои-

niol-Baly et al., 1999). Сформированная кариосфера транскрипционно инертна в ооцитах кролика (Wang et al., 2009) и крупного рогатого скота (Lodde et al., 2008). Постепенное снижение транскрипционной активности ядра ооцитов коррелирует с формированием кариосферы (NSN-SN-переходом) в ооцитах мыши (Debey et al., 1993; Bouniol-Baly et al., 1999; De La Fuente, Eppig, 2001) и человека (Parfenov et al., 1989), в то время как ядро NSN-ооцитов (до формирования кариосферы) транскрипционно активно.

В установлении транскрипционно неактивного состояния хроматина в кариосфере ведущая роль принадлежит поли(гС)-связывающему белку 1 (PCBP1), известному также как белок E1 гетерогенных ядерных РНП (hnRNP E1) (Xia et al., 2012). Этим белком богаты растущие ооциты, и он играет важную роль в контроле экспрессии генов в качестве регулятора транскрипции (Choi et al., 2009). Микроинъекции PCBP1-специфических малых интерферирующих (si) РНК в ооциты мыши приводят к разорке кариосферы. При этом хроматин снова принимает NSN-конфигурацию и возобновляет транскрипцию. Анализ транскриптома преовуляторных ооцитов выявил около 4000 транскриптов, количество которых повышается в ооцитах мышей, нокаутированных по гену PCBP1 (Xia et al., 2012).

Регуляция формирования кариосферы млекопитающих. На примере ооцитов свиньи установлено, что в регуляции формирования кариосферы млекопитающих важную роль играет митогенактивируемая протеинкиназа (МАРК) (Sun et al., 2016). Авторы разработали модель сложных многофакторных сигнальных путей, которые ведут к образованию кариосферы. На ранней стадии развития ооцита, до формирования кариосферы, снижение уровня цАМФ активирует МАРК, что предотвращает NSN—SN-переход (формирование кариосферы), активируя транскрипционный фактор NF-κB, одновременно ингибируя деацетилазу гистонов HDAC. В клетках кумулюса фолликулов размером 1—2 мм низкий уровень эстрадиола и паракринного фактора ооцитов ODPF (oocyte-derived paracrine factor) снижает уровень рецептора натрийуретического пептида (NPR2), одновременно повышая уровень фолликулостимулирующего гормона. В свою очередь фолликулостимулирующий гормон повышает уровень цАМФ, что приводит к снижению уровня NPR2 при активации МАРК. Затем МАРК закрывает щелевые контакты, что наряду со снижением уровня NPR2 уменьшает доставку цГМФ и приводит к снижению уровня цАМФ. В крупных фолликулах свиньи (диаметром 3—6 мм) более высокий уровень эстрадиола и ODPF, а также дефицит ФСГ инициируют реверсию вышеуказанных событий, что приводит к инактивации МАРК и образованию кариосферы.

Важными конститутивными компонентами кариосферы, содержащей А—Т-богатую сателлитную ДНК, выявляемую с помощью окрашивания DAPI, являются центромерные последовательности ДНК (De La Fuente et al., 2004a). Выявление специфического для центромера антигена CREST с последующей 3D-реконструкцией показало, что все центромеры в SN-ооцитах мыши связаны с кариосферой, в то время как в NSN-ооцитах только хромосомы, несущие ядрышковый организатор, занимают перинуклеолярное положение (Longo et al., 2003).

В транскрипционно инертных ооцитах мыши с кариосферой ассоциирован центромерный белок ATRX, являющийся одним из основных хроматинремоделирующих

белков (De La Fuente et al., 2004b, 2012). Другим хорошо известным белком, ассоциированным с центромерами, является белок гетерохроматина HP1. Формирование кариосферы в ооцитах мыши сопровождается динамичным перемещением превалирующей изоформы белка HP1—HP1α, которая демонстрирует точечное распределение в ядре NSN-ооцитов и полное перекрывание с кариосферой в SN-ооцитах (Wang et al., 2008).

Конфигурация хроматина в ооцитах млекопитающих в значительной мере контролируется эпигенетическими механизмами, включая посттрансляционные модификации гистонов (De La Fuente, 2006; Gu et al., 2010). Экспериментальная деконденсация хроматина (кариосферы) в SN-ооцитах мыши с помощью трихостатина А — ингибитора деацетилаз гистонов — приводит к нарушениям мейоза (De La Fuente et al., 2004a). Эксперименты с трихостатином А показали, что одним из ключевых событий формирования кариосферы является фосфорилирование гистона H3 (Bui et al., 2007).

С преобразованиями хроматина в ходе развития ооцитов млекопитающих связано и ацетилирование гистонов (De La Fuente, 2006). В ходе формирования компактной кариосферы (кариосомы) в ооцитах лошади происходит специфическое ацетилирование гистона H4 по остаткам лизина (K8, K12 и K16), при этом уровни модифицированных гистонов H4K8ac и H4K12ac существенно снижаются, в то время как уровень H4K16ac, наоборот, возрастает (Franciosi et al., 2012). Несмотря на то что гистон H4, ацетилированный по остатку лизина-5 (H4K5ac), представляет собой один из известных маркеров транскрипционно активного хроматина (Zhao et al., 2011), в ооцитах мыши гистоны H3 и H4 максимально ацетилированы даже в полностью сформированной, транскрипционно неактивной кариосфере (De La Fuente et al., 2004a).

Кариосфера млекопитающих и потенциал ооцитов к развитию. В современных условиях развития вспомогательных репродуктивных технологий, предполагающих необходимость оценки качества ооцитов, в литературе все еще остается дискуссионным вопрос о том, является формирование кариосферы нормальным процессом во всех случаях или может отражать начало атрезии фолликулов.

Действительно, у самок макак-крабоедов (*Macaca fascicularis*), стимулированных гонадотропином, процент встречаемости кариосфероподобных структур более высок в ооцитах из атретических фолликулов (Lefevre et al., 1989). Конденсацию хроматина, сходную с формированием кариосомы, также наблюдали в ооцитах из атретических фолликулов лошади (Hinrichs, Williams, 1997; Hinrichs, 2010). В то же время не совсем ясно, во всех ли отношениях масса конденсированного хроматина, наблюдаемая в ооцитах из атретических фолликулов, соответствует кариосфере нормально развивающихся ооцитов.

Остается наиболее распространенной точка зрения, согласно которой постепенная конденсация хроматина в растущих ооцитах млекопитающих, включая NSN-SN-переход в случае формирования инвертированной кариосферы, отражает потенциал ооцитов к развитию и дальнейшему прохождению мейотических делений (Luciano, Lodde, 2013). Другими словами, ядро ооцита млекопитающих должно перейти от NSN- к SN-конфигурации хроматина (сформировать кариосферу) и остановить транскрипцию генов, чтобы ооцит был способен к дальнейшему эмбриональному развитию до формирования бластоцисты (Tan et al., 2009).

Образование кариосферы в ооцитах крупного рогатого скота (Lodde et al., 2007), лошади (Hinrichs, 2010) и грызунов (Wickramasinghe et al., 1991; Zuccotti et al., 1998) напрямую коррелирует с приобретением ооцитом компетентности к завершению мейотических делений и раннему эмбриональному развитию. Сравнение профилей транскриптомов между ооцитами мыши без кариосферы (NSN) и ооцитами с кариосферой (SN) показало, что уровень экспрессии ключевых генов, необходимых для правильного прохождения мейоза и раннего эмбрионального развития, увеличивается в ооцитах с кариосферой (Ma et al., 2013).

У ооцитов без кариосферы (NSN) качество (потенциал развития) обычно ниже по сравнению с SN-ооцитами, в ядре которых формируется кариосфера (De La Fuente, 2006). Так, в ооцитах хорька около 75 % ооцитов, содержащих кариосферу, достигали стадии метафазы II (МII), в то время как развитие 72.6 % ооцитов без кариосферы задерживалось на стадии зародышевого пузырька (GV), т. е. до начала редукционных делений (Sun et al., 2009). Среди ооцитов человека, развивающихся *in vitro*, в ядрах 84.7 % ооцитов присутствовала кариосфера (Escrich et al., 2010). Ооциты человека, неспособные к возобновлению мейоза после 30 ч культивирования *in vitro*, характеризовались дисперсным или промежуточным состоянием хроматина (Sanchez et al., 2015).

Биологическая значимость формирования кариосферы в ооцитах человека была подтверждена на практике (Otsuki et al., 2014). Авторы разработали метод, позволяющий в целях репродуктивной медицины успешно переносить кариосферу как единый комплекс конденсированных хромосом, ассоциированных с ЯПТ, из ооцитов пациентов, имеющих митохондриальные заболевания, в нормальные ооциты реципиентов, из которых кариосфера была предварительно удалена.

У мыши оплодотворенные ооциты как с кариосферой (SN), так и без таковой (NSN) при развитии *in vitro* способны возобновить мейоз и достичь стадии метафазы II. Однако после 2-клеточной стадии способны развиваться (до 4-клеточной стадии, а некоторые — до стадии бластоцисты) только те эмбрионы, которые произошли из ооцитов с кариосферой (Zuccotti et al., 1998, 2002). Во время возобновления мейоза значительно различается ядерная динамика в NSN- и SN-ооцитах мыши (Belli et al., 2014). Так, в ооцитах с кариосферой (SN) по сравнению с NSN-ооцитами имеют место задержка разборки ядерной оболочки, образование после этого нескольких блоков центрального и периферического конститутивного гетерохроматина и более поздний переход к стадии метафазы I.

Отражением разного потенциала к развитию ооцитов из антральных фолликулов служит и разная скорость цитоплазматического движения в NSN- и SN-ооцитах (Vui et al., 2017). В одной из работ, выполненных на ооцитах человека (Monti et al., 2017), приведены данные, свидетельствующие о том, что лучшим «качеством» цитоплазмы обладают те ооциты, в ядре которых присутствует кариосфера (SN), и только такие ооциты, по мнению авторов, следует отбирать для оплодотворения *in vitro* (IVF). В ооцитах человека без кариосферы (NSN) на ультраструктурном уровне обнаружены признаки цитоплазматической дегенерации — патологические изменения митохондрий, вакуолизация цитоплазмы и присутствие вторичных лизосом. Напротив, цитоплазма ооцитов человека с кариосферой (SN) имела лучшую сохранность.

В частности, только такие ооциты содержали так называемые цитоплазматические «решетки» (CPLs), которые являются местами накопления мРНК материнского происхождения и рибосом (Yurttas et al., 2008). У мышей формирование CPLs требует экспрессии гена *Mater* (maternal antigen that embryos require). Уровень белка *Mater* существенно ниже в NSN-ооцитах, и это является одним из факторов задержки развития будущих эмбрионов на 2-клеточной стадии (Kim et al., 2010; Monti et al., 2013).

Вместе с тем вопрос о «качестве» разных типов ооцитов (с кариосферой и без нее) все еще остается открытым и непростым, поскольку у человека, как и других млекопитающих, можно выделить более двух типов конфигурации хроматина в ооцитах из фолликулов одного возраста и размера. Согласно данным одной из работ (Combelles et al., 2002), среди популяции ооцитов человека, неспособных возобновить мейоз после культивирования *in vitro* в течение 48 ч, возрастает процент ооцитов с компактной кариосферой (группа В согласно классификации авторов) и ооцитов, в ядре которых хроматин присутствует в виде компактной массы и дополнительных тяжей (группа D). Однако ооциты группы С, которые характеризуются некомпактной кариосферой и присутствием нескольких масс конденсированного хроматина в ядре, по мнению авторов, наоборот, были более компетентны к мейотическим делениям.

Принимая во внимание большое значение контроля качества ооцитов человека для вспомогательных репродуктивных технологий, процесс формирования кариосферы и его влияние на эмбриональное развитие еще требуют пристального и разностороннего внимания исследователей.

Инвертированная кариосфера амфибий и птиц

Несмотря на то что инвертированная кариосфера (SN-конфигурация хроматина) наиболее хорошо исследована в ооцитах млекопитающих, где в качестве центрального тела кариосферы выступает особое ЯПТ, можно привести еще примеры, когда конденсированные хромосомы также располагаются снаружи по отношению к центральному телу, правда иной природы.

Одним из примеров служит формирование кариосферы в ооцитах озерной лягушки *Pelophylax ridibundus*, ранее известной как *Rana ridibunda* (но не травяной лягушки *R. temporaria*, у которой формируется кариосфера с капсулой). Другим примером служат ооциты исследованных видов птиц. Важно подчеркнуть, что во всех трех случаях (млекопитающие, птицы и озерная лягушка) центральные тела инвертированной кариосферы кроме топологического положения по отношению к конденсированным хромосомам не имеют между собой ничего общего. Кроме того, ни у птиц, ни у озерной лягушки хроматин никогда не образует характерного ободка вокруг центрального тела, как у млекопитающих.

Кариосфера озерной лягушки. До сих пор о строении кариосферы в ооцитах *P. ridibundus* имеются лишь морфологические данные, полученные с помощью светоптической и традиционной электронной микроскопии, а также автордиографии (Грузова, Парфенов, 1973; Gruzova, Parfyonov, 1973; Parfenov, 1979; Парфенов и др., 1983; Парфенов, Грузова, 1984).

Формирование кариосферы в ооцитах озерной лягушки начинается в конце стадии диплотены, после продолжительной стадии хромосом типа ламповых щеток. При этом латеральные петли ламповых щеток исчезают, хромосомы конденсируются и связываются с центральным телом размером 15—20 мкм в диаметре. Центральное тело кариосферы озерной лягушки формируется за счет слияния нескольких телец-предшественников (Парфенов и др., 1983). На ультраструктурном уровне оно представляет собой кластер кольцевидных структур (*annuli*), морфологически напоминающих поровые комплексы ядерной оболочки и автономные поровые комплексы в капсуле кариосферы травяной лягушки. Никаких фибриллярных тяжей, которые могли бы представлять элементы капсулы кариосферы, в ядре ооцитов *P. ridibundus* не обнаружено (Parfenov, 1979). Кариосфера *P. ridibundus* сохраняет остаточную транскрипцию, что показано с помощью автордиографии с использованием ³H-уридина (Gruzova, Parfyonov, 1973).

Кариосфера птиц. У птиц, например японского перепела *C. coturnix japonica*, хромосомы ооцита, собранные в кариосферу, транскрипционно инертны, но не теряют своей морфологической индивидуальности (Krasikova et al., 2012). В вителлогенных ооцитах изученных видов птиц формирование кариосферы начинается в конце диплотены, после стадии хромосом типа ламповых щеток, при этом конденсированные хромосомы закрываются на поверхности особого центрального тела.

Формирование центрального тела кариосферы птицы происходит за счет объединения более мелких телец, известных как «белковые тела» (Гагинская, Грузова, 1969; Гагинская, 1972). Однако полного слияния белковых тел в центральное тело кариосферы, судя по микрофотографиям в нескольких работах (Saifitdinova et al., 2003; Krasikova et al., 2004, 2005), по-видимому, не происходит.

В ооцитах зяблика (*Fringilla coelebs*) центральное тело кариосферы может достигать 12 мкм в диаметре (Гагинская, 1972; Saifitdinova et al., 2003; Krasikova et al., 2004). Оно имеет правильную сферическую форму и часто содержит вакуоли различного размера. Более мелкие белковые тела, первоначально связанные с определенными локусами хромосом в начале преобразования последних в ламповые щетки, являются характерными цитологическими маркерами хромосом типа ламповых щеток у разных птиц (Gaginskaya et al., 2009). Белковые тела ассоциированы исключительно с центромерными участками хромосом и высокоповторяющимися последовательностями центромерной ДНК. Выделено несколько таких последовательностей, включая PR1 в геноме голубя (Solovei et al., 1996) и FCP в геноме зяблика (Saifitdinova et al., 2001, 2003). В ооцитах перепела, где белковые тела малы и трудноразличимы на светооптическом уровне, их центромерная локализация также подтверждена (Krasikova et al., 2006).

Считают, что центральное тело кариосферы птиц, образованное путем слияния белковых тел, поддерживает пространственную организацию хромосом на поздних стадиях оогенеза, поскольку центромерные белковые тела птиц содержат ДНК-топоизомеразу II (Krasikova et al., 2004) — один из главных факторов, создающих высшие уровни структуры хроматина во время конденсации хромосом. Кроме того, центромерные белковые тела птиц являются специфическими ядерными органеллами, участвующими в когезии сестринских хроматид, накоп-

ливая компоненты комплекса когезин SMC1 α , SMC1 β , SMC3, Rad21, STAG1, STAG2 и белок CK — SYCP3, также участвующий в когезии (Krasikova et al., 2005).

Транскрипционно активное ядро ооцитов птиц на стадии ламповых щеток (до формирования кариосферы), обработанное цитохалазином D или лантункулином A — веществами, деполимеризующими актин, приводит к коллапсу ядерных структур с формированием компактной кариосфероподобной массы (Maslova, Krasikova, 2012). Авторы считают, что динамические надмолекулярные изменения ядерного актина могут управлять ориентацией хромосом во время формирования кариосферы.

Заключение

Существование кариосферы (кариосомы) является одной из наиболее ярких особенностей ядра ооцитов (зародышевого пузырька) на стадии диплотены профазы мейоза многих животных. В последние 20 лет прогресс в расшифровке функций кариосферы и механизмов ее формирования несомненен, но в целом кариосфера по-прежнему остается во многом «загадочной» структурой. Найден ряд генов, мутации в которых нарушают процесс формирования кариосферы и, как результат, приводят к стерильности самок. Продемонстрирована роль ферментов, модифицирующих гистоны, в процессе формирования кариосферы. Установлено, что ядерный актин и (или) актинсвязывающие белки вовлечены в этот процесс. Доказано важное значение кариосферы для формирования мейотического веретена деления и поддержания его структуры. Однако с учетом поразительного разнообразия морфологических типов кариосферы, которые мы лишь весьма условно можем объединить в 3 группы (кариосфера с капсулой, кариосома и инвертированная кариосфера), возникает множество нерешенных вопросов, о чем мы упомянули в начале обзора.

Первые 100 с небольшим лет, прошедших со времени открытия кариосферы, и накопленные за этот период факты убеждают нас в том, что если ядро эукариотической клетки — чрезвычайно сложная система, то ядро ооцита намного сложнее. Однако интенсивное развитие в последние годы современных молекулярно-биологических методов и технологий позволяет надеяться, что «проблема кариосферы» в обозримом будущем будет решена. Это имеет значение не только для фундаментальной науки, но и для развития вспомогательных репродуктивных технологий человека и сельскохозяйственных животных. Вместе с тем узкий круг традиционных модельных организмов (*Caenorhabditis elegans*, *Drosophila*, *Xenopus*, мышь), каждый из которых имеет собственную и весьма существенную специфику, пока еще не позволяет сформировать интегративную концепцию кариосферы в оогенезе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 15-04-01857) и программы президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

Список литературы

Баталова Ф. М., Боголюбов Д. С. 2013. Капсула кариосферы в ооцитах *Tribolium castaneum*. Цитология. 55 (11): 796—806. (Batalova F. M., Bogolyubov D. S. 2014. The karyo-

sphere capsule in *Tribolium castaneum* oocytes. Cell Tissue Biol. (Tsitolgiya). 8 : 175—185.)

Бенкен К. А., Сабанеева Е. В. 2011. Фибриллярный актин в ядерном аппарате инфузорий *Paramecium caudatum*. Цитология. 53 (6) : 528—536. (Benken K. A., Sabaneeva E. V. 2011. Fibrillar actin in nuclear apparatus of ciliate *Paramecium caudatum*. Cell Tissue Biol. (Tsitolgiya). 5 : 471—479.)

Боголюбов Д. С., Киселев А. М., Шабельников С. В., Парфенов В. Н. 2012. Полиаденилированные РНК и факторы экспорта мРНК в связи с экстрахромосомными ядерными доменами вителлогенных ооцитов насекомого *Tenebrio molitor*. Цитология. 54 (6) : 497—507. (Bogolyubov D. S., Kiselyov A. M., Shabelnikov S. V., Parfenov V. N. 2012. Polyadenylated RNA and mRNA export factors in extrachromosomal nuclear domains of vitellogenic oocytes of the insect, *Tenebrio molitor*. Cell Tissue Biol. (Tsitolgiya). 6 : 412—422.)

Гагинская Е. Р. 1972. Ядерные структуры в ооцитах половозрелых птиц. II. Белковые тела и кариосфера. Цитология. 14 (5) : 568—577. (Gaginskaya E. R. 1972. Nuclear structures in oocytes of adult birds. II. Protein bodies and the karyosphere. Tsitolgiya. 14 (5) : 568—578.)

Гагинская Е. Р., Грузова М. Н. 1969. Особенности оогенеза зяблика. Цитология. 11 (10) : 1241—1251. (Gaginskaya E. R., Gruzova M. N. 1969. Characteristics of oogenesis in the finch. Tsitolgiya. 11 (10) : 1241—1251.)

Грузова М. Н., Зайчикова З. П. 1967. Кариосфера в овогенезе улитковой пиявки. Цитология. 9 (4) : 388—396. (Gruzova M. N., Zaichikova Z. P. 1967. The karyosphere in oogenesis in the snail leech. Tsitolgiya. 9 (4) : 388—396.)

Грузова М. Н., Парфенов В. Н. 1973. Ядерные структуры в позднем овогенезе озерной лягушки. Цитология. 15 (11) : 1345—1351. (Gruzova M. N., Parfenov V. N. 1973. Nuclear structures in late oogenesis of *Rana ridibunda*. Tsitolgiya. 15 (11) : 1345—1351.)

Грузова М. Н., Цветков А. Г., Почукалина Г. Н., Парфенов В. Н. 1995. Формирование кариосферы в овогенезе некоторых насекомых и амфибий. Цитология. 37 (8) : 744—769. (Gruzova M. N., Tsvetkov A. G., Pochukalina G. N., Parfenov V. N. 1995. The formation of the karyosphere in the oogenesis of insects and amphibians. Tsitolgiya. 37 (8) : 744—769.)

Демин С. Ю., Скарлато С. О., Продеус Т. В. 2001. Хромосомоподобные тела дизентерийной амебы *Entamoeba histolytica*. 43 (11) : 1080—1087. (Demin S. Yu., Skarlato S. O., Prodeus T. V. 2001. Chromosome-like bodies of dysenteric amoeba *Entamoeba histolytica*. Tsitolgiya. 43 (11) : 1080—1087.)

Ильичева Н. В., Кирюшина Д. Ю., Баскаков А. В., Подгорная О. И., Почукалина Г. Н. 2016. Капсула кариосферы ооцитов зимующих лягушек *Rana temporaria* содержит актин, ламины и белки малых ядерных РНП. Цитология. 58 (6) : 451—459. (Ilicheva N. V., Kiryushina D. Y., Baskakov A. V., Podgornaya O. I., Pochukalina G. N. 2016. The karyosphere capsule in oocytes of hibernating frogs *Rana temporaria* contains actin, lamins, and SnRNP. Cell Tissue Biol. (Tsitolgiya). 10 : 422—429.)

Парфенов В. Н., Грузова М. Н. 1984. Особенности формирования кариосферы озерной лягушки. Электронно-микроскопические данные. Цитология. 26 (2) : 165—168. (Parfenov V. N., Gruzova M. N. 1984. Characteristics of karyosphere formation in the lake frog. Electron microscopic data. Tsitolgiya. 26 (2) : 165—168.)

Парфенов В. Н., Почукалина Г. Н., Грузова М. Н. 1983. Особенности формирования кариосферы озерной лягушки. Светомикроскопические данные. Цитология. 25 (11) : 1243—1251. (Parfenov V. N., Pochukalina G. N., Gruzova M. N. 1983. Characteristics of karyosphere formation in the lake frog. Light microscopy data. Tsitolgiya. 25 (11) : 1243—1251.)

Почукалина Г. Н., Парфенов В. Н. 2008. Трансформация ядрышек ооцитов антральных фолликулов мыши. Выявление коилина и компонентов комплекса РНК-полимеразы I. Цитология. 50 (8) : 671—680. (Pochukalina G. N., Parfenov V. N. 2008. Nucleolus transformation in mouse antral follicles: Distribution of coilin and components of RNA-polymerase I complex. Cell Tissue Biol. (Tsitolgiya). 2 : 522—530.)

Райков И. Б. 1967. Кариология простейших. Л.: Наука. 260 с. (Raikov I. B. 1967. Karyology of Protists. Leningrad: Nauka. 260 p.)

Степанова И. С., Боголюбов Д. С. 2017. Локализация хроматинремоделирующего белка ATRX в ядре ооцитов некоторых насекомых. Цитология. 59 (5) : 351—361. (Stepanova I. S., Bogolyubov D. S. 2017. Localization of the chromatin-remodeling protein ATRX in the oocyte nucleus of some insects. Cell Tissue Biol. (Tsitolgiya). 11 : 416—425.)

Ходюченко Т. А., Красикова А. В. 2014. Тельца Кахала и тельца гистонового локуса: молекулярный состав и функции. Онтогенез. 45 (6) : 363—379. (Khodyuchenko T. A., Krasikova A. V. 2014. Cajal bodies and histone locus bodies: molecular composition and function. Rus. J. Develop. Biol. (Ontogenez). 45 : 297—312.)

Abdu U., Brodsky M., Schüpbach T. 2002. Activation of a meiotic checkpoint during *Drosophila* oogenesis regulates the translation of Gurken through Chk2/Mnk. Curr. Biol. 12 : 1645—1651.

Batalova F., Stepanova I., Skovorodkin I., Bogolyubov D., Parfenov V. 2005. Identification and dynamics of Cajal bodies in relation to karyosphere formation in scorpionfly oocytes. Chromosoma. 113 : 428—439.

Belli M., Vigone G., Merico V., Redi C. A., Garagna S., Zucconi M. 2014. Time-lapse dynamics of the mouse oocyte chromatin organisation during meiotic resumption. Biomed. Res. Int. 2014 : 207357.

Ben Ahmed R., Tekaya S., Malota K., Świątek P. 2013. An ultrastructural study of the ovary cord organization and oogenesis in *Erpobdella johanssoni* (Annelida, Clitellata: Hirudinida). Micron. 44 : 275—286.

Bier K., Kuntz W., Ribbert D. 1967. Struktur und Funktion der Oocytenchromosomen und Nucleolen sowie der Extra-DNS während der Oogenese panoistischer und meroistischer Insekten. Chromosoma. 23 : 214—254.

Blackman M. W. 1901. The spermatogenesis of the myriapods. I. Notes on the spermatocytes and spermatids of *Scolopendra*. Kansas Univ. Quart. 10 : 61—76.

Blackman M. W. 1903. The spermatogenesis of the myriapods. II. On the chromatin in the spermatocytes of *Scolopendra heros*. Biol. Bull. 5 : 187—217.

Blackman M. W. 1905. The spermatogenesis of the myriapods. IV. On the karyosphere and nucleolus in the spermatocytes of *Scolopendra subspinipes*. Proc. Amer. Acad. Arts Sci. 41 : 331—344.

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., Stepanova I., 2007. Interchromatin granule clusters in vitellogenic oocytes of the fleshfly, *Sarcophaga* sp. Folia Histochem. Cytobiol. 45 : 401—403.

Bouniol-Baly C., Hamraoui L., Guibert J., Beaujean N., Szöllösi M. S., Debey P. 1999. Differential transcriptional activity associated with chromatin configuration in fully grown mouse germinal vesicle oocytes. Biol. Reprod. 60 : 580—587.

Breuer M., Ohkura H. 2015. A negative loop within the nuclear pore complex controls global chromatin organization. Genes Develop. 29 : 1789—1794.

Bui H. T., Van Thuan N., Kishigami S., Wakayama S., Hikiuchi T., Ohta H., Mizutani E., Yamaoka E., Wakayama T., Miyano T. 2007. Regulation of chromatin and chromosome morphology by histone H3 modifications in pig oocytes. Reproduction. 133 : 371—382.

- Bui T. T. H., Belli M., Fassina L., Vigone G., Merico V., Gargagna S., Zuccotti M. 2017. Cytoplasmic movement profiles of mouse surrounding nucleolus and not-surrounding nucleolus antral oocytes during meiotic resumption. *Mol. Reprod. Develop.* 84 : 356—362.
- Chávez-Munguía B., Tsutsumi V., Martínez-Palomo A. 2006. *Entamoeba histolytica*: ultrastructure of the chromosomes and the mitotic spindle. *Exp. Parasitol.* 114 : 235—239.
- Chohan K. R., Hunter A. G. 2003. Meiotic competence of bovine fetal oocytes following *in vitro* maturation. *Anim. Reprod. Sci.* 76 : 43—51.
- Choi H. S., Hwang C. K., Song K. Y., Law P.-Y., Wei L. N., Loh H. H. 2009. Poly(C)-binding proteins as transcriptional regulators of gene expression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 380 : 431—436.
- Chouinard L. A. 1971. A light- and electron-microscope study of the nucleolus during growth of the oocyte in the prepubertal mouse. *J. Cell Sci.* 9 : 637—663.
- 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.
- Combelles C. M. H., Cekleniak N. A., Racowsky C., Albertini D. F. 2002. Assessment of nuclear and cytoplasmic maturation in *in-vitro* matured human oocytes. *Hum. Reprod.* 17 : 1006—1016.
- Comizzoli P., Pukazhenthil B. S., Wildt D. E. 2011. The competence of germinal vesicle oocytes is unrelated to nuclear chromatin configuration and strictly depends on cytoplasmic quantity and quality in the cat model. *Hum. Reprod.* 26 : 2165—2177.
- Crozet N., Kanka J., Motlik J., Fulka J. 1986. Nucleolar fine structure and RNA synthesis in bovine oocytes from antral follicles. *Gamete Res.* 14 : 65—73.
- Cullen C. F., Brittle A. L., Ito T., Ohkura H. 2005. The conserved kinase NHK-1 is essential for mitotic progression and unifying acrosomal meiotic spindles in *Drosophila melanogaster*. *J. Cell Biol.* 171 : 593—602.
- Debey P., Szöllösi M. S., Szöllösi D., Vautier D., Grousse A., Besombes D. 1993. Competent mouse oocytes isolated from antral follicles exhibit different chromatin organization and follow different maturation dynamics. *Mol. Reprod. Develop.* 36 : 59—74.
- De La Fuente R. 2006. Chromatin modifications in the germinal vesicle (GV) of mammalian oocytes. *Develop. Biol.* 292 : 1—12.
- De La Fuente R., Baumann C., Viveiros M. M. 2012. Chromatin structure and ATRX function in mouse oocytes. *Results Probl. Cell Differ.* 55 : 45—68.
- De La Fuente R., Eppig J. J. 2001. Transcriptional activity of the mouse oocyte genome: companion granulosa cells modulate transcription and chromatin remodeling. *Develop. Biol.* 229 : 224—236.
- De La Fuente R., Viveiros M. M., Burns K. H., Adashi E. Y., Matzuk M. M., Eppig J. J. 2004a. Major chromatin remodeling in the germinal vesicle (GV) of mammalian oocytes is dispensable for global transcriptional silencing but required for centromeric heterochromatin function. *Develop. Biol.* 275 : 447—458.
- De La Fuente R., Viveiros M. M., Wigglesworth K., Eppig J. J. 2004b. ATRX, a member of the SNF2 family of helicase/ATPases, is required for chromosome alignment and meiotic spindle organization in metaphase II stage mouse oocytes. *Develop. Biol.* 272 : 1—14.
- Djagaeva I., Doronkin S., Beckendorf S. K. 2005. Src64 is involved in fusome development and karyosome formation during *Drosophila* oogenesis. *Develop. Biol.* 284 : 143—156.
- Escrich L., Grau N., Meseguer M., Pellicer A., Escriba M.-J. 2010. Morphologic indicators predict the stage of chromatin condensation of human germinal vesicle oocytes recovered from stimulated cycles. *Fertil. Steril.* 93 : 2557—2564.
- Fair T., Hyttel P., Greve T., Boland M. 1996. Nucleus structure and transcriptional activity in relation to oocyte diameter in cattle. *Mol. Reprod. Develop.* 43 : 503—512.
- Fair T., Hyttel P., Lonergan P., Boland M. P. 2001. Immunolocalization of nucleolar proteins during bovine oocyte growth, meiotic maturation, and fertilization. *Biol. Reprod.* 64 : 1516—1525.
- Fedorova S., Nokkala S., Chubykin V., Omelyanchuk L. 2001. The isolation of a mutation causing abnormal cytokinesis in male and split chromocenter in female meiosis in *Drosophila melanogaster*. *Hereditas.* 134 : 125—134.
- Fiil A. 1974. Structural and functional modifications of the nucleus during oogenesis in the mosquito *Aedes aegypti*. *J. Cell Sci.* 14 : 51—67.
- Fiil A. 1976. Polycomplexes and intranuclear annulate lamellae in mosquito oocytes. *Hereditas.* 84 : 117—119.
- Fiil A., Moens P. 1973. The development structure and function of modified synaptonemal complexes in mosquito oocytes. *Chromosoma.* 41 : 37—62.
- Flora P., McCarthy A., Upadhyay M., Rangan P. 2017. Role of chromatin modifications in *Drosophila* germline stem cell differentiation. *Results Probl. Cell Differ.* 59 : 1—30.
- Franciosi F., Lodde V., Goudet G., Duchamp G., Deleuze S., Douet C., Tessaro I., Luciano A. M. 2012. Changes in histone H4 acetylation during *in vivo* versus *in vitro* maturation of equine oocytes. *Mol. Hum. Reprod.* 18 : 243—252.
- Gaginskaya E., Kulikova T., Krasikova A. 2009. Avian lampbrush chromosomes: a powerful tool for exploration of genome expression. *Cytogenet. Genome Res.* 124 : 251—267.
- Ghabrial A., Schüpbach T. 1999. Activation of a meiotic checkpoint regulates translation of Gurken during *Drosophila* oogenesis. *Nat. Cell Biol.* 1 : 354—357.
- Ghabrial A., Ray R. P., Schüpbach T. 1998. *okra* and *spindle-B* encode components of the RAD52 DNA repair pathway and affect meiosis and patterning in *Drosophila* oogenesis. *Genes Develop.* 12 : 2711—2723.
- Giannakouros T., Nikolakaki E., Mylonis I., Georgatsou E. 2011. Serine-arginine protein kinases: a small protein kinase family with a large cellular presence. *FEBS J.* 278 : 570—586.
- González-Reyes A., Elliott H., St Johnston D. 1997. Oocyte determination and the origin of polarity in *Drosophila*: the role of the spindle genes. *Development.* 124 : 4927—4937.
- Gruzova M. N. 1988. The nucleus during oogenesis with special reference to extrachromosomal structures. In: *Oocyte growth and maturation*. New York: Consultants Bureau. 77—163.
- Gruzova M. N., Parfenov V. N. 1977. Ultrastructure of late oocyte nuclei in *Rana temporaria*. *J. Cell Sci.* 28 : 1—13.
- Gruzova M. N., Parfenov V. N. 1993. Karyosphere in oogenesis and intranuclear morphogenesis. *Int. Rev. Cytol.* 144 : 1—52.
- Gruzova M. N., Parfyonov V. N. 1973. The karyosphere in late oogenesis of frogs. *Monit. Zool. Ital.* 7 : 225—242.
- Gruzova M. N., Zaichikova Z. P., Sokolov I. I. 1972. Functional organization of the nucleus in the oogenesis of *Chrysopa perla* L. (Insecta, Neuroptera). *Chromosoma.* 37 : 353—385.
- Gu L., Wang Q., Sun Q.-Y. 2010. Histone modifications during mammalian oocyte maturation: dynamics, regulation and functions. *Cell Cycle.* 9 : 1942—1950.
- Hinrichs K. 2010. The equine oocyte: factors affecting meiotic and developmental competence. *Mol. Reprod. Develop.* 77 : 651—661.
- Hinrichs K., Schmidt A. L., Friedman P. P., Selgrath J. P., Martin M. G. 1993. *In vitro* maturation of horse oocytes: characterization of chromatin configuration using fluorescence microscopy. *Biol. Reprod.* 48 : 363—370.
- Hinrichs K., Williams K. A. 1997. Relationships among oocyte-cumulus morphology, follicular atresia, initial chromatin configuration, and oocyte meiotic competence in the horse. *Biol. Reprod.* 57 : 377—384.
- Ivanovska I., Khandan T., Ito T., Orr-Weaver T. L. 2005. A histone code in meiosis: the histone kinase, NHK-1, is required for proper chromosomal architecture in *Drosophila* oocytes. *Gen. Develop.* 19 : 2571—2582.
- Jamin A., Wiebe M. S. 2015. Barrier to Autointegration Factor (BANF1): interwoven roles in nuclear structure, genome integrity, innate immunity, stress responses and progeria. *Curr. Opin. Cell Biol.* 34 : 61—68.

- Jenny A., Hachet O., Závorszky P., Cyrklaff A., Weston M. D., Johnston D. S., Erdélyi M., Ephrussi A. 2006. A translation-independent role of *oskar* RNA in early *Drosophila* oogenesis. *Development*. 133 : 2827—2833.
- Jeppsson K., Kanno T., Shirahige K., Sjogren C. 2014. The maintenance of chromosome structure: positioning and functioning of SMC complexes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 15 : 601—614.
- Kanke M., Jambor H., Reich J., Marches B., Gstir R., Ryu Y. H., Ephrussi A., Macdonald P. M. 2015. *oskar* RNA plays multiple noncoding roles to support oogenesis and maintain integrity of the germline/soma distinction. *RNA*. 21 : 1096—1109.
- Kim B., Kan R., Anguish A., Nelson L. M., Conrood S. A. 2010. Potential role for MATER in cytoplasmic lattice formation in murine oocytes. *PLoS ONE*. 5 (9) : e12587.
- King R. C. 1970. Ovarian development in *Drosophila melanogaster*. New York: Acad. Press. 227 p.
- King R. C., Mulligan P. K., Stansfield W. D. 2013. A dictionary of genetics. 8th ed. New York: Oxford Univ. Press. 672 p.
- Kiselev A. M., Stepanova I. S., Adonin L. S., Batalova F. M., Parfenov V. N., Bogolyubov D. S., Podgornaya O. I. 2017. The exon junction complex factor Y14 is dynamic in the nucleus of the beetle *Tribolium castaneum* during late oogenesis. *Mol. Cytogenet.* 10 : 41.
- Kopečný V., Biggiogera M., Laurincik J., Pivko J., Grafeňau P., Martin T. E., Fu X.-D., Fakan S. 1996. Fine structural cytochemical and immunocytochemical analysis of nucleic acids and ribonucleoprotein distribution in nuclei of pig oocytes and early preimplantation embryos. *Chromosoma*. 104 : 561—574.
- Krasikova A., Barbero J. L., Gaginskaya E. 2005. Cohesion proteins are present in centromere protein bodies associated with avian lampbrush chromosomes. *Chromosome Res.* 13 : 675—685.
- Krasikova A., Deryusheva S., Galkina S., Kurganova A., Evteev A., Gaginskaya E. 2006. On the positions of centromeres in chicken lampbrush chromosomes. *Chromosome Res.* 14 : 777—789.
- Krasikova A., Khodyuchenko T., Maslova A., Vasilevskaya E. 2012. Three-dimensional organisation of RNA-processing machinery in avian growing oocyte nucleus. *Chromosome Res.* 20 : 979—994.
- Krasikova A., Kulikova T., Saifitdinova A., Derjusheva S., Gaginskaya E. 2004. Centromeric protein bodies on avian lampbrush chromosomes contain a protein detectable with an antibody against DNA topoisomerase II. *Chromosoma*. 113 : 316—323.
- Lancaster O. M., Breuer M., Cullen C. F., Ito T., Ohkura H. 2010. The meiotic recombination checkpoint suppresses NHK-1 kinase to prevent reorganisation of the oocyte nucleus in *Drosophila*. *PLoS Genet.* 6 (10) : e1001179.
- Lancaster O. M., Cullen C. F., Ohkura H. 2007. NHK-1 phosphorylates BAF to allow karyosome formation in the *Drosophila* oocyte nucleus. *J. Cell Biol.* 179 : 817—824.
- Lasko P. 2011. Posttranscriptional regulation in *Drosophila* oocytes and early embryos. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2 : 408—416.
- Lee H. S., Yin X. J., Jin Y. X., Kim N. H., Cho S. G., Bae I. H., Kong I. K. 2008. Germinal vesicle chromatin configuration and meiotic competence is related to the oocyte source in canine. *Anim. Reprod. Sci.* 103 : 336—347.
- Lefevre B., Gougeon A., Nome F., Testart J. 1989. *In vivo* changes in oocyte germinal vesicle related to follicular quality and size at mid-follicular phase during stimulated cycles in the cynomolgus monkey. *Reprod. Nutr. Develop.* 29 : 523—532.
- Lim A. K., Kai T. 2007. Unique germ-line organelle, nuage, functions to repress selfish genetic elements in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 104 : 6714—6719.
- Liu J.-L., Buszczak M., Gall J. G. 2006a. Nuclear bodies in the *Drosophila* germinal vesicle. *Chromosome Res.* 14 : 465—475.
- Liu J.-L., Murphy C., Buszczak M., Clatterbuck S., Goodman R., Gall J. G. 2006b. The *Drosophila melanogaster* Cajal body. *J. Cell Biol.* 172 : 875—884.
- Liu Y., Sui H.-S., Wang H.-L., Yuan J.-H., Luo M.-J., Xia P., Tan J.-H. 2006c. Germinal vesicle chromatin configurations of bovine oocytes. *Microsc. Res. Tech.* 69 : 799—807.
- Lodde V., Modina S., Galbusera C., Franciosi F., Luciano A. M. 2007. Large-scale chromatin remodeling in germinal vesicle bovine oocytes: interplay with gap junction functionality and developmental competence. *Mol. Reprod. Develop.* 74 : 740—749.
- Lodde V., Modina S. C., Luciano A. M. 2015. On the chromatin of the immature oocyte: from morphology to function and regulatory mechanisms mediated by follicular cells. In: *Il Genoma e la sua espressione, al microscopio: l'eredità di Maria Gabriella Manfredi Romanini*. Milano: Istituto Lombardo Accademia di Scienza e Lettere. 47—65.
- Lodde V., Modina S., Maddox-Hyttel P., Franciosi F., Lauria A., Luciano A. M. 2008. Oocyte morphology and transcriptional silencing in relation to chromatin remodeling during the final phases of bovine oocyte growth. *Mol. Reprod. Develop.* 75 : 915—924.
- Loh B. J., Cullen C. F., Vogt N., Ohkura H. 2012. The conserved kinase SRPK regulates karyosome formation and spindle microtubule assembly in *Drosophila* oocytes. *J. Cell Sci.* 125 : 4457—4462.
- Longo F., Garagna S., Merico V., Orlandini G., Gatti R., Scandroglio R., Redi C. A., Zuccotti M. 2003. Nuclear localization of NORs and centromeres in mouse oocytes during folliculogenesis. *Mol. Reprod. Develop.* 66 : 279—290.
- Luciano A. M., Franciosi F., Dieci C., Lodde V. 2014. Changes in large-scale chromatin structure and function during oogenesis: a journey in company with follicular cells. *Anim. Reprod. Sci.* 149 : 3—10.
- Luciano A. M., Lodde V. 2013. Changes of large-scale chromatin configuration during mammalian oocyte differentiation. In: *Oogenesis*. London: Springer-Verlag. 93—108.
- Ma J.-Y., Li M., Luo Y.-B., Song S., Tian D., Yang J., Zhang B., Hou Y., Schatten H., Liu Z., Sun Q.-Y. 2013. Maternal factors required for oocyte developmental competence in mice: transcriptome analysis of non-surrounded nucleolus (NSN) and surrounded nucleolus (SN) oocytes. *Cell Cycle*. 12 : 1928—1938.
- Mahowald A. P., Tiefert M. 1970. Fine structural changes in the *Drosophila* oocytes nucleus during a short period of RNA synthesis. *Wilhelm Roux' Arch. Entw. Mech. Org.* 165 : 8—25.
- Maslova A., Krasikova A. 2012. Nuclear actin depolymerization in transcriptionally active avian and amphibian oocytes leads to collapse of intranuclear structures. *Nucleus*. 3 : 300—311.
- Mattson B. A., Albertini D. F. 1990. Oogenesis: chromatin and microtubule dynamics during meiotic prophase. *Mol. Reprod. Develop.* 25 : 374—383.
- Miyara F., Migne C., Dumont-Hassan M., Le Meur A., Cohen-Bacrie P., Aubriot F.-X., Glissant A., Nathan C., Douard S., Stanovici A., Debey P. 2003. Chromatin configuration and transcriptional control in human and mouse oocytes. *Mol. Reprod. Develop.* 64 : 458—470.
- Moiseeva E., Rabinowitz C., Paz G., Rinkevich B. 2017. Histological study on maturation, fertilization and the state of gonadal region following spawning in the model sea anemone, *Nematostella vectensis*. *PLoS ONE*. 12 (8) : e0182677.
- Monti M., Calligaro A., Behr B., Pera R. R., Redi C. A., Wosidlo M. 2017. Functional topography of the fully grown human oocyte. *Eur. J. Histochem.* 61 : 2769.
- Monti M., Zanoni M., Calligaro A., Ko M. S. H., Mauri P., Redi C. A. 2013. Developmental arrest and mouse antral not-surrounded nucleolus oocytes. *Biol. Reprod.* 88 : 2.
- Munoz E. R., Mazar Barnett B. 1998. Evaluation of the genotoxicity of aniline·HCl in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 413 : 15—22.
- Navarro-Costa P., McCarthy A., Prudêncio P., Greer C., Guilgur L. G., Becker J. D., Secombe J., Rangan P., Martinho R. G. 2016. Early programming of the oocyte epigenome temporally controls late prophase I transcription and chromatin remodelling. *Nat. Commun.* 7 : 12331.
- Nizami Z. F., Deryusheva S., Gall J. G. 2010. The Cajal body and histone locus body. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2 : a000653.
- Otsuki J., Nagai Y., Sankai T. 2014. Aggregated chromosomes transfer in human oocytes. *Reprod. Biomed. Online*. 28 : 401—404.

- Parfenov V. N. 1979. The karyosphere during late oogenesis in *Rana ridibunda*. Eur. J. Cell Biol. 19 : 102—108.
- Parfenov V. N., Davis D. S., Pochukalina G. N., Kostyuchek D., Murti K. G. 1998. Dynamics of distribution of splicing components relative to the transcriptional state of human oocytes from antral follicles. J. Cell. Biochem. 69 : 72—80.
- Parfenov V. N., Davis D. S., Pochukalina G. N., Sample C. E., Bugaeva E. A., Murti K. G. 1995. Nuclear actin filaments and their topological changes in frog oocytes. Exp. Cell Res. 217 : 385—394.
- Parfenov V., Potchukalina G., Dudina L., Kostyuchek D., Gruzova M. 1989. Human antral follicles: oocyte nucleus and the karyosphere formation (electron microscopic and autoradiographic data). Gamete Res. 22 : 219—231.
- Pochukalina G. N., Ilicheva N. V., Podgornaya O. I., Voronin A. P. 2016. Nucleolus-like body of mouse oocytes contains lamin A and B and TRF2 but not actin and topo II. Mol. Cytogenet. 9 : 50.
- Podgornaya O. I., Bugaeva E. A., Voronin A. P., Gilson E., Mitchell A. R. 2000. Nuclear envelope associated protein that binds telomeric DNAs. Mol. Reprod. Develop. 57 : 16—25.
- Reynaud K., de Lesegno C. V., Chebrou M., Thoumire S., Chastant-Maillard S. 2009. Follicle population, cumulus mucification, and oocyte chromatin configuration during the periovulatory period in the female dog. Theriogenology. 72 : 1120—1131.
- Rübsam R., Böning J. 2001. F-actin is a component of the karyosome in neuropteran oocyte nuclei. Arthr. Struct. Develop. 30 : 125—133.
- Russo V., Martelli A., Berardinelli P., Di Giacinto O., Bernabò N., Fantasia D., Mattioli M., Barboni B. 2007. Modifications in chromatin morphology and organization during sheep oogenesis. Microsc. Res. Tech. 70 : 733—744.
- Saifudinova A., Derjusheva S., Krasikova A., Gaginskaya E. 2003. Lampbrush chromosomes of the chaffinch (*Fringilla coelebs* L.). Chromosome Res. 11 : 99—113.
- Saifudinova A. F., Derjusheva S. E., Malykh A. G., Zhurov V. G., Andreeva T. F., Gaginskaya E. R. 2001. Centromeric tandem repeat from the chaffinch genome: isolation and molecular characterization. Genome. 44 : 96—103.
- Sánchez F., Romero S., De Vos M., Verheyen G., Smitz J. 2015. Human cumulus-enclosed germinal vesicle oocytes from early antral follicles reveal heterogeneous cellular and molecular features associated with *in vitro* maturation capacity. Hum. Reprod. 30 : 1396—1409.
- Schramm R. D., Tennier M. T., Boatman D. E., Bavister B. D. 1993. Chromatin configurations and meiotic competence of oocytes are related to follicular diameter in nonstimulated rhesus monkeys. Biol. Reprod. 48 : 349—356.
- Shiratori T., Ishida K. 2016. *Entamoeba marina* n. sp.; a new species of *Entamoeba* isolated from tidal flat sediment of Iriomote Island, Okinawa, Japan. J. Eukaryot. Microbiol. 63 : 280—286.
- Shishova K. V., Lavrentyeva E. A., Dobrucki J. W., Zatssepina O. V. 2015. Nucleolus-like bodies of fully-grown mouse oocytes contain key nucleolar proteins but are impoverished for rRNA. Develop. Biol. 397 : 267—281.
- Solovei I. V., Joffe B. I., Gaginskaya E. R., Macgregor H. C. 1996. Transcription of lampbrush chromosomes of a centromerically localized highly repeated DNA in pigeon (*Columba*) relates to sequence arrangement. Chromosome Res. 4 : 588—603.
- Saeva-Vieira E., Yoo S., Lehmann R. 2003. An essential role of DmRad51/SpnA in DNA repair and meiotic checkpoint control. EMBO J. 22 : 5863—5874.
- Styhler S., Nakamura A., Swan A., Suter B., Lasko P. 1998. *vasa* is required for GURKEN accumulation in the oocyte, and is involved in oocyte differentiation and germline cyst development. Development. 125 : 1569—1578.
- Subramanian V. V., Hochwagen A., 2014. The meiotic checkpoint network: step-by-step through meiotic prophase. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 6 : a016675.
- Sui H.-S., Liu Y., Miao D.-Q., Yuan J.-H., Qiao T.-W., Luo M.-J., Tan J.-H. 2005. Configurations of germinal vesicle (GV) chromatin in the goat differ from those of other species. Mol. Reprod. Develop. 71 : 227—236.
- Sun M.-J., Zhu S., Li Y.-W., Lin J., Gong S., Jiao G.-Z., Chen F., Tan J.-H. 2016. An essential role for the intra-oocyte MAPK activity in the NSN-to-SN transition of germinal vesicle chromatin configuration in porcine oocytes. Sci. Rep. 6 : 23555.
- Sun X., Li Z., Yi Y., Ding W., Chen J., Engelhardt J. F., Lenno G. H. 2009. Chromatin configurations in the ferret germinal vesicle that reflect developmental competence for *in vitro* maturation. Reprod. Dom. Anim. 44 : 320—325.
- Świątek P. 1999. Formation of the karyosome in developing oocytes of weevils (Coleoptera, Curculionidae). Tissue Cell. 31 : 587—593.
- Świątek P. 2005. Oogenesis in the leech *Glossiphonia heteroclita* (Annelida, Hirudinea, Glossiphoniidae). I. Ovary structure and previtellogenic growth of oocytes. J. Morphol. 266 : 309—318.
- Świątek P., Jaglarz M. K. 2004. SnRNPs are present in the karyosome capsule in the weevil germinal vesicle. Tissue Cell. 36 : 253—262.
- Szöllösi M. S., Debey P., Szöllösi D., Rime H., Vautier D. 1991. Chromatin behaviour under influence of puromycin and 6-DMAP at different stages of mouse oocyte maturation. Chromosoma. 100 : 339—354.
- Takeo S., Lake C. M., Morais-de-Sá E., Sunkel C. E., Hawley R. S. 2011. Synaptonemal complex-dependent centromeric clustering and the initiation of synapsis in *Drosophila* oocytes. Curr. Biol. 21 : 1845—1851.
- Tan J. H., Wang H. L., Sun X.-S., Liu Y., Sui H.-S., Zhang J. 2009. Chromatin configurations in the germinal vesicle of mammalian oocytes. Mol. Hum. Reprod. 15 : 1—9.
- Theurkauf W. E., Hawley R. S. 1992. Meiotic spindle assembly in *Drosophila* females: behavior of nonexchange chromosomes and the effects of mutations in the nod kinesin-like protein. J. Cell Biol. 116 : 1167—1180.
- Tomanek P., Guichet A., Zavorszky P., Ephrussi A. 1998. Oocyte polarity depends on regulation of gurken by Vasa. Development. 125 : 1723—1732.
- Tran M., Tsarouhas V., Kegel A. 2016. Early development of *Drosophila* embryos requires Smc5/6 function during oogenesis. Biol. Open. 5 : 928—941.
- Van Buskirk C., Hawkins N. C., Schüpbach T. 2000. Encore is a member of a novel family of proteins and affects multiple processes in *Drosophila* oogenesis. Development. 127 : 4753—4762.
- Wang H.-L., Sui H.-S., Liu Y., Miao D.-Q., Lu J.-H., Liang B., Tan J.-H. 2009. Dynamic changes of germinal vesicle chromatin configuration and transcriptional activity during maturation of rabbit follicles. Fertil. Steril. 91 (Suppl. 4) : 1589—1594.
- Wang Q., Ai J.-S., Idowu Ola S., Gu L., Zhang Y.-Z., Chen D.-Y., Sun Q.-Y. 2008. The spatial relationship between heterochromatin protein 1 alpha and histone modifications during mouse oocyte meiosis. Cell Cycle. 7 : 513—520.
- Wehr K., Swan A., Schüpbach T. 2006. Deadlock, a novel protein of *Drosophila*, is required for germline maintenance, fusome morphogenesis and axial patterning in oogenesis and associates with centrosomes in the early embryo. Develop. Biol. 294 : 406—417.
- Wickramasinghe D., Ebert K. M., Albertini D. F. 1991. Meiotic competence acquisition is associated with the appearance of M-phase characteristics in growing mouse oocytes. Develop. Biol. 143 : 162—172.
- Wu C., Singaram V., McKim K. S. 2008. *mei-38* is required for chromosome segregation during meiosis in *Drosophila* females. Genetics. 180 : 61—72.
- Xia M., He H., Wang Y., Liu M., Zhou T., Lin M., Zhou Z., Huo R., Zhou Q., Sha J. 2012. PCBP1 is required for maintenance of the transcriptionally silent state in fully grown mouse oocytes. Cell Cycle. 11 : 2833—2842.
- Yurttas P., Vitale A. M., Fitzhenry R. J., Cohen-Gould L., Wu W., Gossen J. A., Coonrod S. A. 2008. Role for PADI6 and the cytoplasmic lattices in ribosomal storage in oocytes and translational control in the early mouse embryo. Develop. 135 : 2627—2636.

Zatsepina O. V., Bouniol-Baly C., Amirand C., Debey P. 2000. Functional and molecular reorganization of the nucleolar apparatus in maturing mouse oocytes. *Develop. Biol.* 223 : 354—370.

Zhao R., Nakamura T., Fu Y., Lazar Z., Spector D. L. 2011. Gene bookmarking accelerates the kinetics of post-mitotic transcriptional re-activation. *Nat. Cell Biol.* 13 : 1295—1304.

Zhaunova L., Ohkura H., Breuer M. 2016. Kdm5/Lid regulates chromosome architecture in meiotic prophase I independently of its histone demethylase activity. *PLoS Genet.* 12 : e1006241.

Zuccotti M., Giorgi Rossi P., Martinez A., Garagna S., Forabosco A., Redi C. A. 1998. Meiotic and developmental competence of mouse antral oocytes. *Biol. Reprod.* 58 : 700—704.

Zuccotti M., Piccinelli A., Giorgi Rossi P., Garagna S., Redi C. A. 1995. Chromatin organization during mouse oocyte growth. *Mol. Reprod. Develop.* 41 : 479—485.

Zuccotti M., Ponce R. H., Boiani M., Guizzardi S., Govoni P., Scandroglio R., Garagna S., Redi C. A. 2002. The analysis of chromatin organisation allows selection of mouse antral oocytes competent for development to blastocyst. *Zygote.* 10 : 73—78.

Поступила 10 XI 2017

THE KARYOSPHERE

D. S. Bogolyubov

Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064;
e-mail: dbogol@mail.ru

The review summarizes data on the mechanisms of karyosphere formation and karyosphere functions during oogenesis. The karyosphere, also known as the karyosome, represents a meiosis-specific nuclear structure of germ cells, which appears at the diplotene stage as a result of chromosome condensation and their assembling together in a very limited area of the nucleus. Large-scale rearrangements of nuclear structure during karyosphere formation are accompanied by a decrease in transcriptional activity of chromosomes and may lead to almost complete transcriptional silencing of the genome. The karyosphere is an evolutionarily conserved structure, being a characteristic for oogenesis of a wide range of invertebrates and vertebrates, including human. The structure of karyosphere is species-specific, but it may differ considerably even in closely related species. The condensed chromatin of karyosphere is closely associated with various extrachromosomal materials including in some cases complicated superstructural complexes such as the karyosphere capsule and nuclear bodies that differ in nature and molecular composition in different organisms. In this review, special attention is given to the terminological nomenclature and some unresolved problems.

Key words: karyosphere, karyosome, nuclear compartments, oocyte nucleus, germinal vesicle.
