

УДК 576.315

## ТЕЛЬЦА КАХАЛА И ТЕЛЬЦА ГИСТОНОВОГО ЛОКУСА: МОЛЕКУЛЯРНЫЙ СОСТАВ И ФУНКЦИИ

© 2014 г. Т. А. Ходюченко, А. В. Красикова

Санкт-Петербургский государственный университет  
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

E-mail: [alla.krasikova@gmail.com](mailto:alla.krasikova@gmail.com)

Поступила в редакцию 07.02.2014 г.

Окончательный вариант получен 06.05.2014 г.

В обзоре приведена современная классификация эволюционно консервативных коилин-содержащих ядерных телец соматических и половых клеток, основанная на особенностях их молекулярного состава и характере выполняемых ими функций. Рассмотрены основные отличия телец Кахала и телец гистонового локуса, принимающих участие в биогенезе сплайсосомных малых ядерных и ядрышковых РНК, и в процессинге 3'-конца предшественников матричной РНК гистонов, соответственно. Показано, что существенный вклад в исследование разнообразия коилин-содержащих телец внесли работы по изучению архитектуры аппарата процессинга РНК в ядрах ооцитов ряда модельных организмов. Приведены данные об особенностях молекулярного состава коилин-содержащих телец в ядрах растущих ооцитов (так называемых зародышевых пузырьках) позвоночных, в том числе амфибий и птиц.

*Ключевые слова:* коилин, коилин-содержащие тельца, оогенез, тельца гистонового локуса, тельца Кахала, ядерные тельца, ядро ооцита.

DOI: 10.7868/S0475145014060068

### КОМПАРТМЕНТАЛИЗАЦИЯ ЯДРА И ВНУТРИЯДЕРНЫЕ ТЕЛЬЦА

Ядро представляет собой структурно обособленную часть клетки, в которой содержится генетический материал и реализуются скоординированные в пространстве и во времени этапы дифференциальной экспрессии генов. Для клеточного ядра характерны сложная внутренняя структурно-функциональная компартментализация и высокая динамичность происходящих в нем процессов (Dundr, Misteli, 2010; Dundr, 2012). Компартментализация ядра позволяет увеличить эффективность молекулярных процессов за счет создания микроокружения, в котором концентрируются только специализированные факторы и компоненты (Dundr, Misteli, 2001; 2010; Kumaran et al., 2008). Основные компартменты клеточного ядра вовлечены в реализацию генетической информации, что определяет возможность быстрого ответа на внешние воздействия и регуляцию экспрес-

сии генов (Zimber et al., 2004; Kumaran et al., 2008; Ferrai et al., 2010). Структурная организация и регуляция ключевых внутриядерных процессов, механизмы формирования ядерных доменов (компартментов), динамика макромолекулярных комплексов в пространстве клеточного ядра и поддержание пластичности архитектуры ядерного аппарата, а также преобразования ядерных доменов в ходе развития представляют актуальные проблемы современной клеточной биологии.

Для описания пространственной компартментализации внутриядерных процессов используют такие термины, как внутриядерный компартмент, внутриядерная структура и внутриядерное тельце (или органелла). Внутриядерные тельца — это гетерогенная группа не окруженных мембранами структур, которые можно отличить друг от друга и от нуклеоплазмы на основании их ультраструктуры и наличия определенных маркерных компонентов (Zimber et al., 2004; Spector, 2006). Поддержание структурной целостности внутриядерных телец обеспечивается за счет временных взаимодействий между белковыми и рибонуклеопротеиновыми комплексами, а отсутствие ограничивающей мембраны и непосредственный контакт с окружающей нуклеоплазмой обеспечивают динамичное обновление компонентов (Machyna et al.,

*Сокращения:* мяРНК — малые ядерные РНК; мяРНП — малые ядерные рибонуклеопротеины; мяшРНК — малые ядрышковые РНК; пре-мРНК — предшественники матричной РНК; ПС — полая сфера; ПШ — плотный шар; ТГЛ — тельце гистонового локуса; ТК — тельце Кахала; scaРНК — специфичные для телец Кахала (англ. — “small Cajal body-specific”) малые РНК.

2013). Термины “домены” и “структуры” в контексте ядерной компартиментализации часто употребляются в качестве синонимов и включают в себя понятие “тельца”. Изменение размера домена зависит от скоростей входа и выхода из него его резидентных молекул, которые, в свою очередь, определяются функциональным состоянием молекул внутри и вне домена (Dundr, Misteli, 2010).

Основной функцией ядерных доменов считается ускорение биокаталитических процессов путем концентрации субстратов, ферментов и удержания промежуточных продуктов молекулярных реакций внутри ограниченного пространства (Kumaran et al., 2008; Novotný et al., 2010; Rajendra et al., 2010; Dundr, 2012). Ядерные тельца могут также влиять на концентрацию факторов в нуклеоплазме путем их удержания или высвобождения, повышая специфичность ядерных процессов (Matera et al., 2009; Rajendra et al., 2010; Dundr, 2012). Вместе с тем, конкретные функции многих внутриядерных структур, в том числе эволюционно консервативных, до сих пор не установлены.

#### КОИЛИН-СОДЕРЖАЩИЕ ТЕЛЬЦА ЯДЕР СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК

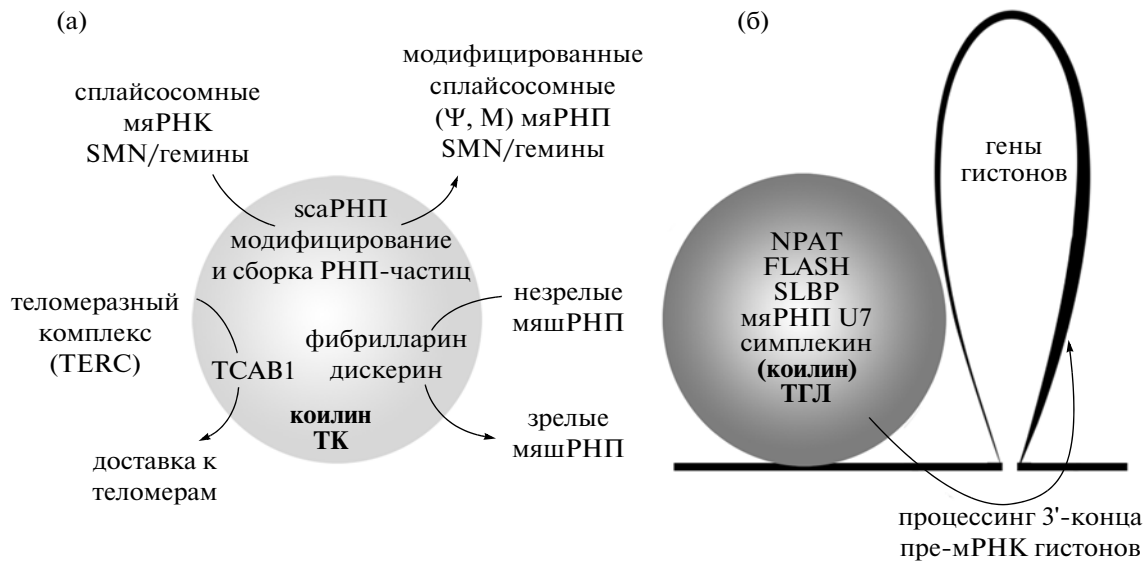
На сегодняшний день широко изучают гетерогенную группу внутриядерных телец, объединенных наличием белка коилина. С 1999 года все коилин-содержащие тельца было предложено рассматривать как один тип ядерных телец — телец Кахала (ТК) (Gall et al., 1999; Gall, 2000). Однако дальнейшие исследования изменили устоявшиеся представления. Согласно современным представлениям, коилин-содержащие внутриядерные тельца соматических клеток представлены двумя основными типами: тельцами Кахала и тельцами гистонового локуса (ТГЛ) (Liu et al., 2009; Nizami et al., 2010a; Nizami et al., 2010a). Помимо этого охарактеризованы ядерные тельца, подобные тельцам Кахала, но отличные от них по своему молекулярному составу и предполагаемым функциям. К таким тельцам в частности относят “неканонические тельца Кахала”, характерные для растущих ооцитов некоторых видов птиц, и так называемые “жемчужины” (англ. — “pearls”), формирующиеся в ядрах ооцитов амфибий (Khodyuchenko et al., 2012; Nizami, Gall, 2012). Отдельно следует выделить комплексные коилин-содержащие тельца, присутствующие в ядрах ооцитов насекомых, молекулярный состав и сложная доменная организация которых детально описаны (Bogolyubov, Parfenov, 2008; Bogolyubov et al., 2009). Особый интерес представляют также коилин-позитивные ядерные тельца и домены в ранних эмбрионах позвоночных и беспозвоночных. В настоящем обзоре мы рассматриваем основные отличия телец Кахала и телец гистонового локуса соматических клеток. В последних

разделах приведены особенности молекулярного состава коилин-содержащих телец в ядрах растущих ооцитов животных, в том числе амфибий и птиц.

#### *Тельца Кахала*

Тельца Кахала были впервые описаны в 1903 году С. Рамоном-и-Кахалом в ядрах нейронов позвоночных и названы “добавочными тельцами” (англ. — “accessory bodies”) из-за их частой ассоциации с ядрышками (Cajal, 1903, цит. по: Gall et al., 2004). Позднее, в 1969 году в ходе исследования соматических клеток млекопитающих на ультраструктурном уровне А. Моннерон и В. Бернар охарактеризовали внутриядерные структуры, содержащие электронно-плотные скрученные нити, и назвали их “скрученными тельцами” (англ. — “coiled bodies”) (Monneron, Bernhard, 1969). В ранних исследованиях ядер ооцитов амфибий Г. Кэллан структуры сферической формы, которые назвали “сферами” (англ. — “spheres”) (Callan, Lloyd, 1960). В ядрах растущих ооцитов насекомых были обнаружены сходные по морфологии структуры, названные “Binnenkörper” или “внутренние тельца” (англ. — “endobody”) (Bier, 1967 цит. по: Bellini, 2000). В ядрах дрожжей также описаны характерные “ядерные тельца” (Veghessen et al., 2002). Основываясь на обнаружении во всех этих ядерных органеллах нового молекулярного маркера — белка коилина (Andrade et al., 1991; Raska et al., 1991), Дж. Голл предложил объединить все перечисленные выше структуры в один тип телец (Gall et al., 1995; Gall et al., 1999; Gall, 2000). В честь первооткрывателя и для упрощения номенклатуры было предложено называть их тельцами Кахала (англ. — “Cajal bodies”). Вместе с тем, совокупность данных анализа молекулярного состава коилин-содержащих телец в клетках разных тканей и у разных организмов свидетельствует о том, что мы имеем дело скорее с большой группой отличных по своим функциям ядерных органелл, поэтому их идентификация и объединение в один тип телец на основании единичного компонента представляются некорректными (Nizami, Gall, 2012; Morimoto, Voerkoel, 2013).

На морфологическом уровне канонические ТК соматических клеток млекопитающих представляют собой сферические внутриядерные домены размером от 0.1 до 1 мкм. Их количество в ядре варьирует от одной структуры до десятка (Gall, 2000; Machyna et al., 2013). ТК можно отнести к эволюционно консервативным ядерным органеллам, поскольку сходные с ними ядерные тельца были обнаружены у представителей многих классов животных, в том числе у млекопитающих, амфибий, птиц, насекомых, а также у растений (Gall, 2000; Cioce, Lamond, 2005). Несмотря на эволюционную консервативность ТК, эти



**Рис. 1.** Сравнительная схема тельца Кахала и тельца гистонного локуса соматических клеток животных. (а) Тельце Кахала (ТК) принимает участие в модификации сплайсосомных мРНК (метилировании (М) и псевдоуридинилировании (Ψ)) и сборке мРНК, созревании мРНК, определяет доставку теломерного комплекса к теломерам. (б) Тельце гистонного локуса (ТГЛ) участвует в динамике факторов процессинга 3'-конца пре-мРНК гистонов. ТГЛ ассоциировано с кластером генов гистонов.

ядерные тельца нельзя отнести к универсальным ядерным органеллам. В отличие от ядрышек, которые характерны для подавляющего большинства активно пролиферирующих клеток, ТК не всегда присутствуют в ядре клетки.

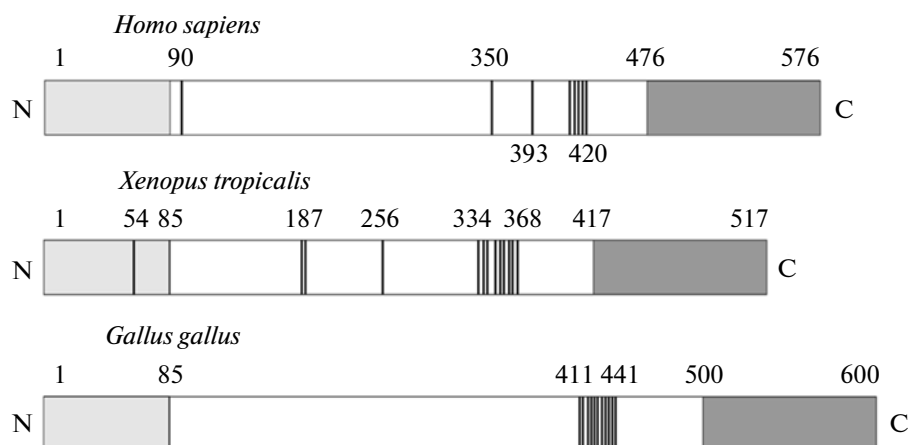
С функциональной точки зрения тельца Кахала — это внутриядерные органеллы, принимающие участие в биогенезе сплайсосомных малых ядерных РНК (мяРНК) и малых ядрышковых РНК (мяшРНК), которые необходимы для осуществления сплайсинга предшественников матричной РНК (пре-мРНК) и раннего процессинга рибосомной РНК (рРНК) (рис. 1а) (Gall et al., 1999). Заключительные этапы созревания сплайсосомных мяРНК и сборка комплексов малых ядерных рибонуклеопротеинов (мяРНП) происходят именно в ТК (Gall et al., 1999). Кроме того, ТК участвуют в сборке и транспорте комплекса теломеразы — обратной транскриптазы, регулирующей длину теломер (Venteicher et al., 2009).

*Молекулярный состав тельца Кахала*

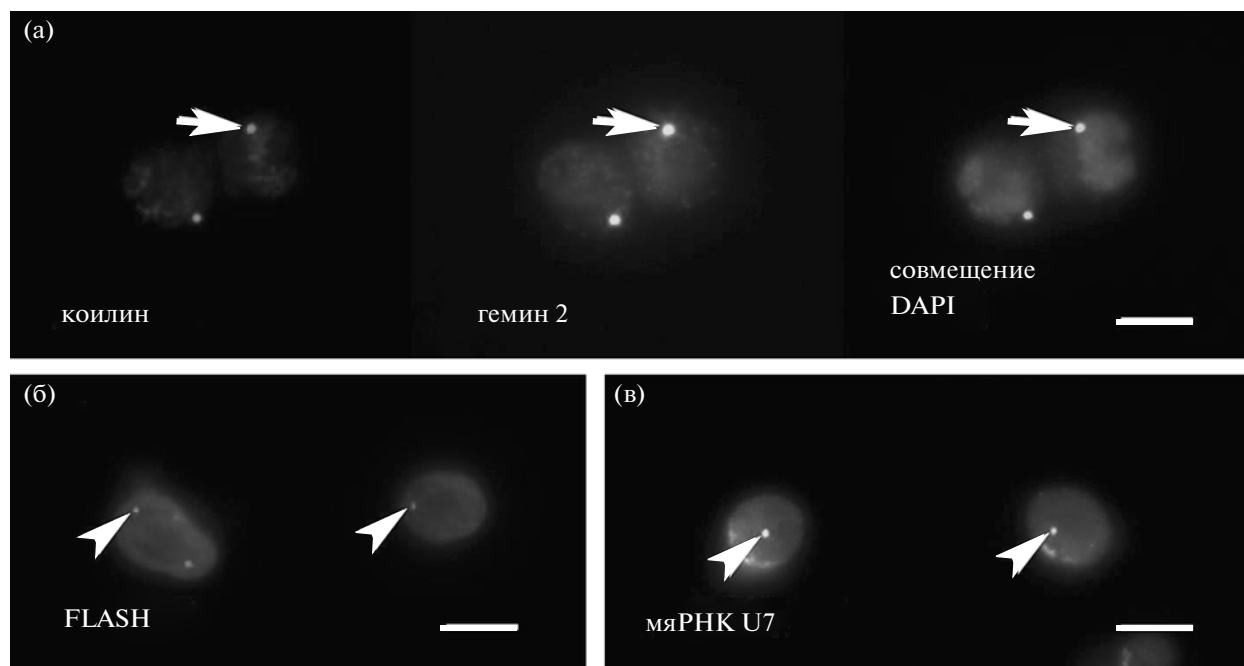
**Белок коилин.** Несмотря на то, что ТК описаны более ста лет назад, их точный молекулярный состав и функции до конца не известны (Gall, 2000; Ciocco, Lamond, 2005; Morris, 2008; Morimoto, Voerkoel, 2013). К наиболее специфичным компонентам ТК можно отнести белок коилин, который долгое время считали маркерным белком ТК (рис. 3а); при этом функции коилина в

составе ТК полностью не раскрыты. Коилин представляет собой фосфопротеин, способный к олигомеризации (рис. 2) (Carmo-Fonseca et al., 1993; Bellini, 2000; Liu et al., 2009). N-концевой домен белка требуется для взаимодействия отдельных молекул белка коилина друг с другом (Hebert, Matera, 2000). Первые сто аминокислот N-конца белка коилина также отвечают за его связывание с одноцепочечной ДНК и поли(G) и поли(U) РНК-гомополимерами *in vitro*, а также за взаимодействие с ядерным белком Nopp140 (англ. — “nucleolar phosphoprotein 140 kDa”) (Bellini, Gall, 1998; Hebert, Matera, 2000). По последним данным коилин обладает РНКазной активностью в отношении мяРНК U2 и TERC (англ. — “telomerase RNA component”) (Broome, Hebert, 2012).

В наименее консервативном центральном домене белка коилина расположены сигналы ядерной локализации и RG-богатый домен (рис. 2), степень метилирования аргининов в котором регулирует связывание коилина с белком SMN (англ. — “survival of motor neurons”) (Hebert et al., 2001). Это взаимодействие необходимо как для рекрутирования в коилин-содержащие тельца мяРНП, так и для регуляции общего числа коилин-содержащих тельца в ядре (Hebert et al., 2001; Shpargel et al., 2003; Xu et al., 2005). Уровень фосфорилирования коилина по остаткам серина также относится к факторам, влияющим на формирование ТК (Shpargel et al., 2003). Помимо этого существует предположение о другой пост-транс-



**Рис. 2.** Схема доменной организации белка коилина у *Homo sapiens*, *Xenopus tropicalis* и *Gallus gallus domesticus*. Показаны консервативные N- и C-концевые домены, а также RG-пары (вертикальные отрезки), формирующие RG-домен.



**Рис. 3.** Тельца Кахала и тельца гистонового локуса соматических клеток птиц. (а) Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание клеток лимфобластомы курицы линии MDCC-MSB1 с помощью антител против коилина и антител против гемин 2. Стрелками показано тельце Кахала. (б) Иммунофлуоресцентное окрашивание клеток курицы линии MDCC-MSB1 с помощью антител против белка FLASH. (в) Флуоресцентная *in situ* гибридизация соматических клеток линии MDCC-MSB1 с зондом к мяРНК U7. Головки стрелок указывают на тельца гистонового локуса. Масштабные линейки – 10 мкм.

ляционной модификации коилина – сумоилировании. Так, в культуре клеток млекопитающих показана колокализация белка коилина и SUMO-1 (англ. – “small ubiquitin-like modifier 1”) в ТК и биоинформатически доказана возможность такой модификации для коилина крысы (Navascues

et al., 2008). Коилин растений также взаимодействует с вирусными белками, такими как транспортный белок гордеивруса, привлекая их в ТК (Семашко и др., 2012).

**Малые ядерные РНК и связанные с ними белки.** ТК обогащены компонентами аппаратов сплай-

синга пре-мРНК и процессинга рРНК и, вместе с тем, не являются сайтами осуществления этих процессов (Carmo-Fonseca et al., 1992; Gall et al., 1999; Ciocce, Lamond, 2005). К обязательным компонентам ТК относят сплайсосомные U-богатые мяРНК, формирующие вместе с Sm-белками (от англ. — “Smith antigen”) частицы мяРНК (U1, U2, U4, U5, U6), а также белок SMN, который способствует добавлению Sm-белков в комплекс к мяРНК (Carmo-Fonseca et al., 1991; Hebert, Matera, 2000; Will, Luhrmann, 2001; Sleeman et al., 2001, Sleeman 2007). После реимпорта из цитоплазмы в ядро мяРНК направляются в ТК, где происходят заключительные этапы созревания мяРНК (рис. 1а), а именно модификации (псевдоуридинилирование и 2'-О-метилирование) определенных оснований, выбор которых происходит при участии scaРНК (англ. — “small Cajal body-specific RNA”, специфичная для ТК малая РНК) (Kiss et al., 2002; Jády et al., 2003). Завершающие этапы сборки мяРНК также осуществляются в ТК: так, там происходит сборка тройной мяРНК-частицы, а именно U4/U6·U5 мяРНК (Stanek, Neugebauer, 2006; Stanek et al., 2008). Представляется важным, что в клетках, в которых в норме ТК не обнаруживаются (например, первичные фибробласты), их формирование можно индуцировать блокированием сборки мяРНК. Кроме того, показано, что не до конца собранные мяРНК накапливаются в ТК, что позволяет ограничить их концентрацию в нуклеоплазме. Так, ингибирование разных стадий сборки тройной мяРНК-частицы приводит к удержанию промежуточных компонентов в ТК (Stanek et al., 2008).

Белок SMN принадлежит большому макромолекулярному комплексу, который состоит из самого SMN и геминов (гемины 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) (Kolb et al., 2007). Геминны преимущественно локализируются с белком SMN в ТК и цитоплазме, где они ассоциированы с Sm-коровыми белками и U-богатыми мяРНК (рис. 3а). Показано, что выключение гена, кодирующего белок SMN, приводит к ингибированию сборки коровых Sm-белков, по крайней мере, на одной из мяРНК — мяРНК U1 (Fischer et al., 1997). Помимо этого независимое уменьшение уровней белков SMN, гемина 2, гемина 3 и гемина 4 подавляет сборку U мяРНК, снижая эффективность сборки РНК-частиц в несколько раз (Shaw et al., 2008). Комплекс SMN сопровождает мяРНК во время их транспорта в ядро, а затем и в ТК. При этом мутации в гене данного белка у человека приводят к возникновению аутосомно-рецессивного заболевания — спинальной мышечной атрофии, при котором в ТК отсутствуют мяРНК (Lefebvre et al., 1995; Tapia et al., 2012). Геминны и белок SMN также могут входить в состав других внутриядерных телец, названных гемы (англ. — “gemini of Cajal body”,

близнецы ТК), которые локализируются в непосредственной близости от ТК (Liu, Dreyfuss, 1996).

**Специфичные для телец Кахала малые РНК.** В составе ТК также обнаружен новый тип малых некодирующих РНК, специфичных именно для телец Кахала (англ. — “small Cajal body-specific RNAs”, scaРНК, специфичная для ТК малая РНК). Такое название они получили благодаря тому, что накапливаются в высоких концентрациях в ТК клеток тканей животных (Darzacq et al., 2002). РНК, характерные для ТК, входят в класс мяшРНК и играют важную роль в модификации мяРНК U1, U2, U4, U5 и U12, определяя сайты метилирования рибозы или сайты формирования псевдоуридина во время окончательного созревания мяРНК. На основании нуклеотидной последовательности и особенностей вторичной структуры все мяшРНК подразделяют на две категории: группа мяшРНК, содержащая консервативный С/Д-участок, и группа мяшРНК, содержащая консервативный Н/АСА-участок, которые участвуют в 2'-О-метилировании рибозы и псевдоуридинилировании, соответственно (Макарова, Крамеров, 2007). Большинство scaРНК структурно и функционально неотличимы от мяшРНК, осуществляющих направленную модификацию рРНК в ядрышке. Основным отличием мяшРНК от scaРНК является наличие у последних короткого мотива — САВ-домена (англ. — “Cajal body box”) —, который отвечает за локализацию scaРНК в ТК (Richard et al., 2003; Venteicher et al. 2009). Так, например, scaРНК млекопитающих, *Drosophila* и растений содержат две копии эволюционно консервативной САВ-последовательности UGAG. Особого внимания заслуживает тот факт, что при искусственном добавлении САВ-домена к мяшРНК такая конструкция начинает накапливаться в ТК (Richard et al., 2003).

Первой описанной scaРНК была scaРНК U85; среди других также известны scaРНК U85, U87, U88 и U89, содержащие боксы С/Д и Н/АСА и определяющие сайты метилирования рибозы и формирования псевдоуридина у мяРНК U4 и U5, scaРНК U90 и U91, содержащие бокс С/Д и определяющие сайты метилирования рибозы у мяРНК U1 и U4, а также scaРНК U92, содержащая бокс Н/АСА и определяющая сайты формирования псевдоуридина у мяРНК U2 (Jády and Kiss, 2001; Carmo-Fonseca, 2002; Xie et al., 2007; Machyna et al., 2013). Рассматривая вопрос о маркерных компонентах ТК отметим, что именно наличие scaРНК определяет основную роль ТК в биогенезе сплайсосомных мяРНК, отличающую их от других известных коилин-содержащих внутриядерных органелл.

**Белки ядрышек.** Многие белки, такие как Nopp140, GAR1, Nap57, нуклеолин, NO38, фибрилларин, а также различные базальные транскрипционные факторы и несколько киназ, вхо-

дят в состав, как ядрышка, так и ТК (Bellini, 2000; Zatssepina et al., 2003; Cioce, Lamond, 2005). Среди них, к наиболее важным компонентам ТК можно отнести белок фибрилларин, который входит в состав определенных мяшРНП и scaРНП и необходим для направленного 2'-О-метирирования мяРНК (Galardi et al., 2002; Jády et al., 2004). В ТК также локализуется псевдоуридинсинтаза дискерин (NAP57), которая участвует в процессинге рРНК и мяРНК и входит в состав некоторых мяшРНП и scaРНП (Jobert et al., 2013). В составе ТК обнаруживаются основной фактор сборки рибосомных субчастиц, шаперон нуклеофозмин (англ. — “nucleophosmin” или B23, или NO38), и белок Nopp140, взаимодействующий с коилином (Bellini, 2000; Kiss et al., 2002; Okuwaki, 2008). Nopp140 может свободно передвигаться между цитоплазмой, ядрышком и ТК, а мутации в гене, кодирующем белок Nopp140, влияют на локализацию коилина и формирование ТК (Hebert, Matenga, 2000).

**Другие компоненты тельца Кахала.** Еще одним РНП-комплексом, компоненты которого обнаруживаются в составе ТК, является голоэнзим TCAB1 (англ. — “telomerase Cajal body protein 1”), который связывается с активным теломеразным комплексом, состоящим из TERT (англ. — “telomerase reverse transcriptase”), TERC (англ. — “telomerase RNA component”), белка дискерина и ассоциированных с дискерином белков NOP10 (англ. — “nucleolar protein 10”), NHP2 (англ. — “nonhistone protein 2”) и GAR1 (англ. — “glycine/arginine-rich domain containing protein 1”) (Zhu et al., 2004; Venteicher et al., 2009). TCAB1 специфично связывается со scaРНК, определяя накопление теломеразного комплекса в ТК, где, по-видимому, осуществляются завершающие этапы его созревания (рис. 1а). Ряд данных указывает на то, что TCAB1 также способствует направлению теломеразного комплекса к теломерам, так как истощение запаса белка TCAB1 нарушает связывание теломеразы с теломерами хромосом (Venteicher et al., 2009). При нарушениях в генах, кодирующих компоненты теломеразного комплекса (TERT, TERC, дискерин, NOP10, NHP2), у человека возникают заболевания, такие как преждевременное старение и/или дискератоз (Morimoto, Voerkoel, 2013).

Анализируя состав ТК у разных организмов, отметим, что у *Arabidopsis* в тельцах, подобных ТК (DCL1-содержащих тельцах), были обнаружены белки семейства Dicer DCL1 и DCL3, отвечающие за производство miРНК (англ. — “microRNA”) и siРНК (англ. — “small interfering RNA”) соответственно (Pontes, Pikaard, 2008). Данные тельца не содержат коилин, ассоциированы с ядрышками, и предположительно служат местом биогенеза коротких регуляторных РНК в ядре. Интересно отметить, что у животных соответствующие этапы биогенеза miРНК и siРНК (рас-

щепление предшественника с помощью РНКазы Dicer) происходят в цитоплазме.

Ряд данных свидетельствует о наличии в составе ТК поли(А)-РНК. Действительно, поли(А)-РНК, представленная мРНК и, по-видимому, мРНК-подобной некодирующей РНК, обнаружена в ТК диплоидных микроспороцитов листовницы (Kořowerzo et al., 2009; Smolin'ski, Kořowerzo, 2012). Вместе с тем, в исследованиях на соматических клетках млекопитающих с использованием трансмиссионной электронной микроскопии поли(А)-РНК в ТК обнаружена не была (Visa et al., 1993). Вероятно, такое отличие можно объяснить различиями между ТК растений и животных, или разрешающей способностью метода, не позволяющего выявить минимальные количества поли(А)-РНК (Kořowerzo et al., 2009).

Рассматривая состав ТК, отметим, что для участия в конкретных процессах ТК содержат наборы компонентов — молекулярные модули, осуществляющие определенную функцию. Как показано в ряде работ, при исчезновении из целостного ТК молекулярного модуля в результате экспериментального выключения одного из его компонентов, остальные модули формируют остаточное тельце и продолжают выполнять часть функций ТК. Предполагается, что в зависимости от физиологического состояния, типа ткани и внешних воздействий модули ТК могут по-разному комбинироваться (Tucker et al., 2001; Lemm et al., 2006; Matera, Shpargel, 2006; Xie et al., 2007).

#### *Поддержание целостности тельца Кахала*

Белок коилин признан основным компонентом, обеспечивающим целостность ТК. Исследование мышей, мутантных по гену коилина, показали, что у таких животных в ядрах соматических клеток не обнаруживаются канонические ТК. Вместо них в ядре формируется несколько видов “остаточных тельц”, содержащих фибрилларин, Nopp140, мяшРНК и scaРНК, но не способных аккумулировать сплайсосомные мяРНК; при этом животные обладают сниженными жизненными способностями и способностью к размножению (Tucker et al., 2001). У растений, а именно у *Arabidopsis thaliana*, с мутацией по коилину *ncb1* (англ. — “no Cajal body1”) не выявлено значительных нарушений роста; тем не менее, в клетках таких растений отсутствуют морфологически выраженные ТК (Tucker et al., 2001).

В экспериментах на *Drosophila melanogaster* с нулевыми мутантами по гену коилина “остаточные тельца”, в которых отсутствует необходимый компонент ТК — scaРНК U85, выявляются только в ооцитах, но не в соматических клетках (Liu et al., 2009). Анализ мутантных по гену коилина организмов (дрозофилы, мыши и арабидопсиса) показал, что, несмотря на различную природу мутаций по

гену коилина, в каждом случае белок коилин был необходим для нормального формирования ТК, но не был критичен для выживания организма (Nizami et al., 2010б). Особого внимания заслуживают результаты экспериментов с нулевыми мутантами по гену коилина на *Drosophila*, в ходе которых было показано, что, несмотря на отсутствие ТК, уровень scaРНК в ядре может быть нормальным, а посттрансляционные модификации мяРНК (метилование и псевдоуридинилирование) могут осуществляться должным образом (Deryusheva, Gall, 2009). По мнению авторов, механизм модификации мяРНК не ограничен ТК, а рассредоточен по всей нуклеоплазме. С другой точки зрения, в норме внутри ТК созревание мяРНК и сборка мяРНП осуществляются в десятки раз эффективнее, чем в нуклеоплазме (Novotný et al., 2010).

Другие существенные компоненты ТК также необходимы для поддержания их целостности. Так, в экспериментах по истощению клеток на белки hTGS1, SMN или PNAH с помощью РНК-интерференции было обнаружено нарушение созревания U-богатых мяРНК на этапе до входа комплекса U мяРНК – Sm-белки в ядро. Представляется важным, что при отсутствии данных белков в ядрах не формируются ТК, а коилин и сплайсосомные мяРНП остаются распределенными по ядру в виде многочисленных небольших скоплений. В противоположность этому, компоненты C/D мяшРНП собираются в отдельные фокусы, частично колокализуясь с коилином (Lemm et al., 2006). Обобщая приведенные данные литературы, отметим, что исчезновение отдельных компонентов из состава ТК не нарушает полностью формирование ТК в ядре. Однако, формирующиеся “остаточные” структуры способны выполнять лишь часть функций ТК, что подтверждает модульную организацию этих ядерных телец.

#### *Динамика и механизм формирования телец Кахала*

Как и многие другие внутриядерные домены, ТК – очень динамичные тельца, которые способны передвигаться, сливаться друг с другом и отщепляться (Carro-Fonseca et al., 1993). В пространстве ядра ТК либо ассоциированы с хроматином, либо свободно располагаются в нуклеоплазме (Morris, 2008; Machyna et al., 2013). Число телец в ядре и их размеры зависят от типа клеток и стадии клеточного цикла (Andrade et al., 1993). При этом в «видимом» состоянии ТК присутствуют не во всех клетках; например, в 5–10% быстро растущих клеток линии HeLa человека ТК отсутствуют в любой момент измерения. Более того, в ядрах клеток с низкой транскрипционной активностью, таких как гладкая и сердечная мускулатура, дерма и эпидерма, паренхимные клет-

ки селезенки, ТК не наблюдаются. Вероятно, наличие ТК зависит от уровня экспрессии мяРНП и скорости процессинга мРНК, так как число ТК быстро изменяется в ответ на изменение скорости транскрипции (Gall et al., 1999; Sleeman et al., 2001; Cioce, Lamond, 2005; Lemm et al., 2006; Morris, 2008). Важно отметить, что ТК увеличиваются в размерах и количестве при сверхэкспрессии белка SMN в клетках человека линии HeLa, вероятно, в ответ на увеличение производства мяРНП. На модели стимуляции клеточного роста без пролиферации, с использованием гепатоцитов петуха после инъекций эстрогена, было показано увеличение уровня коилина и количества ТК в ядрах. Однако, увеличение общего числа ТК в ядре коррелировало с уменьшением их линейных размеров (Ochs et al., 1995).

Как и любая другая ядерная структура, ТК обмениваются своими компонентами с окружающей нуклеоплазмой, и скорости обмена широко варьируют для разных белков. Например, полный обмен коилина с нуклеоплазмой происходит в течение нескольких минут (Dundr et al., 2004).

Относительно механизма формирования ТК предложено две основных гипотезы: гипотеза упорядоченной сборки и гипотеза самоорганизации (Hebert, Matera, 2000). Исследование Т. Кайзера с соавторами показало, что различные компоненты ТК (белки коилин, SMN, мяРНП, мяшРНП, scaРНП) при иммобилизации на хроматине могут независимо вызывать формирование нормально функционирующих телец, таким образом поддерживая модель самоорганизации ТК (Kaiser et al., 2008). Однако результаты других исследований демонстрируют, что только отдельные компоненты, а именно scaРНК и мяшРНК служат затравкой для сборки ТК при иммобилизации на определенных сайтах внутри ядра, что поддерживает гипотезу формирования ТК путем упорядоченной (иерархической) сборки (Rajendra et al., 2010; Shevtsov, Dundr, 2011; Machyna et al., 2013). Для установления точного механизма формирования ТК *in vivo* необходимы дополнительные исследования.

Можно заключить, что тельца Кахала представляют собой эволюционно консервативные динамичные внутриядерные тельца, принимающие участие в биогенезе сплайсосомных мяРНК и мяшРНК, динамике комплекса теломеразы и в ответе на стресс.

#### *Тельца гистонового локуса*

Согласно современной классификации, ко второму типу коилин-содержащих ядерных телец соматических клеток относят тельца гистонового локуса (ТГЛ) (рис. 1б). Первое описание структур, прикрепленных к объединенным в кластеры генам гистонов, принадлежит Г. Кэллиану и соав-

торам (Callan, Lloyd, 1960; Gall et al., 1981; Callan et al., 1991). Авторы описали тельца, формирующиеся в локусах генов гистонов на хромосомах типа ламповых щеток *Notophthalmus viridescens* и *Xenopus laevis* (Gall et al., 1981; Callan et al., 1991); однако эти тельца долгое время не отличали от нуклеоплазматических ТК (Gall et al., 2004). Впоследствии тельца гистоновых локусов были описаны повторно у *Drosophila* и в клетках человека, задолго до того, как их научились четко отличать от ТК (Nizami et al., 2010a). Так, показано, что в диплоидных клетках человека два ТГЛ формируются в фазе G1 клеточного цикла около большого кластера генов гистонов на хромосоме 6p21 (Bongiorno-Borbone et al., 2008; White et al., 2011). В фазе G1/S появляются небольшие дополнительные ТГЛ около меньшего кластера генов гистонов на хромосоме 1q21.

Первые различия ТК и ТГЛ обнаружили при анализе тканей насекомых, в которых выявили два отличных по своему составу типа телец (Liu et al., 2006a). Сравнение показало, что одно из них, названное каноническим ТК, содержало четыре основных компонента ТК позвоночных: мяРНК U2, scaРНК U85, SMN и фибрилларин. Второе тельце представляло собой структуру, содержащую мяРНК U7, которая всегда была ассоциирована с кластером генов гистонов, что и позволило дать ей соответствующее название — тельце гистонового локуса (Liu et al., 2006a). В дальнейшем ТК и ТГЛ также стали распознавать как отдельные внутриядерные тельца в клетках *Danio rerio*, ранних ооцитах *Xenopus laevis* и *X. tropicalis*, ооцитах *Columba livia*, эмбриональных стволовых клетках человека и некоторых клеточных линиях (Nizami et al., 2010a; Khodyuchenko et al., 2012; Machyna et al., 2013).

#### Молекулярный состав телец гистоновых локусов

ТГЛ содержат компоненты, участвующие в инициации транскрипции и 3'-процессинге пре-мРНК гистонов, повышая эффективность экспрессии репликационно зависимых генов гистонов (рис. 1б). Пре-мРНК организованных в кластеры генов гистонов содержит 3'-нетранслируемый район с консервативной структурой типа “петля—стебель”, которая отрезается перед экспортом в цитоплазму; при этом пре-мРНК репликационно-зависимых генов гистонов не полиаденилируется (Nizami et al., 2010b; Morimoto, Voerkoel, 2013). С 3'-концом таких пре-мРНК гистонов связываются белок SLBP (англ. — “stem-loop binding protein”), мяРНК U7, два специфичных для мяРНК U7 белка LSm10 и LSm11 (от англ. — “like Sm”) и комплекс NELF (англ. — “negative elongation factor”). В отрезании 3'-концевого участка пре-мРНК гистонов участвует макромолекулярный комплекс (англ. — “histone

pre-mRNA cleavage complex”), в который входят FLASH (англ. — “FLICE-associated huge protein”), симплекин, CSTF64 (англ. — “cleavage stimulation factor 64”), а также субъединицы комплекса CPSF (англ. — “cleavage and polyadenylation specificity factor”), включая CPSF160, CPSF100, CPSF30 и эндонуклеазу CPSF73 (Abbot et al., 1999; Liu et al., 2006b; Nizami et al., 2010b; Yang et al., 2013).

Многие из перечисленных компонентов (комплекс NELF, FLASH (рис. 3б), SLPB, мяРНК U7 (рис. 3в)), а также белки NPAT (англ. — “nuclear protein mapped to the ATM locus”), ZPR1 (англ. — “zinc finger protein 1”), HiNF-p (англ. — “histone nuclear factor P”) и фактор элонгации транскрипции Spt6 выявлены в составе ТГЛ (рис. 1б) (Nizami et al., 2010b; Machyna et al., 2013; Morimoto, Voerkoel, 2013). Компоненты комплекса CPSF и белок CSTF64 при этом формируют отдельные ядерные домены, которые получили названия “тельца расщепления” (англ. — “cleavage bodies”), часто прилежащие к локусам генов гистонов (Schul et al., 1999). Мутации генов, кодирующих компоненты ТГЛ, приводят к уменьшению экспрессии репликационно-зависимых генов гистонов и нарушению механизма формирования ТГЛ (NPAT, ZPR1) или неправильному процессингу 3'-конца пре-мРНК гистонов (SLPB, LSm10, LSm11, NELF), но не затрагивают развитие организма (White et al., 2011; Morimoto, Voerkoel, 2013). Наблюдаемые отличия в составе ТК и ТГЛ свидетельствуют об их принадлежности разным по своим функциям типам ядерных доменов.

#### Механизм формирования телец гистонового локуса

На сегодняшний день предложено две гипотезы формирования ТГЛ: модель иерархической (упорядоченной) сборки и модель самосборки (Shevtsov, Dundr, 2011). Большинство данных, полученных на культурах клеток млекопитающих, поддерживают стохастическую модель самосборки ТГЛ (Shevtsov, Dundr, 2011). Действительно, при иммобилизации транскрипта гистона H2b или факторов, вовлеченных в экспрессию и процессинг 3'-конца пре-мРНК гистонов (NPAT, FLASH, LSm10, LSm11, SLBP, CPSF73, CPSF100), на определенных локусах в хроматине, в этих районах происходит формирование ТГЛ *de novo*. Иногда рядом с такими индуцированными ТГЛ формируются также и отдельные ТК (Shevtsov, Dundr, 2011). ТГЛ и ТК формируются *de novo* в 32% трансфицированных клеток человека линии HeLa; частота формирования телец схожа с частотой формирования ТК около иммобилизованных белков ТК (Kaiser et al., 2008). Заново сформированные ТГЛ и ТК неотличимы от эндогенных по размеру, форме и составу (Kaiser et al., 2008; Shevtsov, Dundr, 2011; Machyna et al., 2013).



Эксперименты на модели культуры клеток млекопитающих и дрозофиле продемонстрировали детерминированный порядок формирования ТГЛ. В частности было доказано, что в заново формирующихся ТГЛ сначала появляются белки NPAT (Mxc у *Drosophila*) и FLASH, а затем мяРНП U7 и SLBP (Machyna et al., 2013). Фосфорилирование белка NPAT приводит к инициации транскрипции генов гистонов (Morimoto, Voerkoel, 2013). В случае нокаутирования генов, кодирующих белки NPAT или FLASH, в ядрах клеток *Drosophila* ТГЛ не формируются (White et al., 2011; Machyna et al., 2013). У *Drosophila* некоторые компоненты ТГЛ формируют тельца вне зависимости от транскрипции генов гистонов. При этом во время митоза часть компонентов ТГЛ, а именно NPAT и FLASH, остается ассоциированными с хромосомами (White et al., 2011). По-видимому, начальные этапы формирования ТГЛ протекают по упорядоченному типу сборки, при этом компоненты NPAT и FLASH служат затравкой для формирования ТГЛ. В пользу этого предположения также свидетельствуют результаты работы, в которой показано, что формирование ТГЛ у *Drosophila* зависит от нуклеотидной последовательности длиной 300 п.н. в двустороннем промоторе генов гистонов H3-H4 (Salzler et al., 2013). Эта минимальная последовательность важна для формирования прото-ТГЛ, содержащего NPAT и FLASH; для формирования полного ТГЛ, в свою очередь, необходима транскрипция остальных генов кластера. По мнению некоторых авторов, после фазы инициации, запускаемой NPAT и FLASH, дальнейшая сборка полного ТГЛ протекает по стохастическому механизму (Rajendra et al., 2010; Machyna et al., 2013).

Обобщая накопленные данные, отметим, что в целом процесс формирования ТГЛ похож на процесс формирования ядрышка, во время которого факторы процессинга рРНК накапливаются в сайтах транскрипции повторов рДНК (Machyna et al., 2013). Однако представляется важным, что в отличие от ядрышка, через уже сформированное ТГЛ не проходит ДНП-ось с активными транскрипционными единицами (Nizami, Gall, 2012), а само ТГЛ не представляет собой фабрику по синтезу гистоновой пре-мРНК (рис. 1б).

Таким образом, ТГЛ представляют собой обособленные эволюционно-консервативные и универсальные (за редким исключением) внутриядерные органеллы, принимающие участие в динамике и сборке факторов процессинга 3'-конца пре-мРНК генов гистонов.

#### *Взаимоотношения телец Кахала и телец гистонового локуса*

В ядрах соматических клеток ТК и ТГЛ часто ассоциированы друг с другом, поэтому считается,

что между ними существуют функциональные взаимоотношения. ТК в фолликулярных клетках *Drosophila* и в культивируемых клетках млекопитающих выявляются отдельно от ТГЛ, однако, встречаются и тесно связанные с ним (Liu et al., 2009; Nizami et al., 2010б). Учитывая, что в определенных типах клеток и на определенных стадиях развития организма коилин входит в состав не только ТК, но и ТГЛ, некоторые исследователи полагают, что компоненты ТК и ТГЛ могут иногда смешиваться и колокализироваться друг с другом, по крайней мере, в активно пролиферирующих клетках (Liu et al., 2009; Rajendra et al., 2010; Machyna et al., 2013). Вероятнее всего между двумя структурами существует тесная взаимосвязь. Так, в экспериментах с клеточными линиями млекопитающих показано, что во время S-фазы клеточного цикла, когда идет активная экспрессия генов гистонов, маркерные компоненты ТК и ТГЛ способны колокализироваться друг с другом (Bongiorno-Borbone et al., 2008; Machyna et al., 2013).

На начальных стадиях оогенеза у *Drosophila* в питающих клетках присутствует два типа внутриядерных телец: тельца, содержащие коилин и scaРНК (ТК), и тельца, содержащие компоненты процессинга транскриптов генов гистонов, но не содержащие коилин (ТГЛ). В течение оогенеза в ядрах питающих клеток первый тип телец исчезает, а второй тип телец накапливает коилин (Nizami et al., 2010а). В результате в ядрах питающих клеток на поздних стадиях оогенеза *Drosophila* тельца, аккумулирующие компоненты процессинга пре-мРНК гистонов, оказываются обогащены белком коилином.

Однако, несмотря на перекрывание компонентов двух телец, ТК и ТГЛ в настоящее время рассматривают как разные типы внутриядерных органелл (Nizami et al., 2010б; Morimoto, Voerkoel, 2013). ТГЛ содержат факторы, необходимые для процессинга пре-мРНК гистонов, в то время как ТК содержат компоненты, необходимые для посттранскрипционной модификации сплайсосомных РНК (рис. 1). В экспериментах на *Drosophila* у нулевых мутантов по гену коилина нарушается нормальное распределение компонентов ТК, но это не затрагивает формирование ТГЛ (Liu et al., 2009). Истощение запаса коилина не влияет на функционирование ТГЛ, в то же время локализация коилина в ТГЛ нарушается при недостатке NPAT или FLASH. Кроме того, в экспериментах по независимому формированию ТК и ТГЛ *de novo* в системе *in vitro* разные типы РНК оказались необходимыми для инициации сборки ТГЛ и ТК (Shevtsov, Dundr, 2011).

### КОИЛИН-СОДЕРЖАЩИЕ ТЕЛЬЦА ЯДЕР ООЦИТОВ

Следующий раздел посвящен характеристике молекулярного состава и особенностям функционирования коилин-содержащих телец в ядрах растущих ооцитов некоторых модельных организмов. Именно гигантские ядра растущих ооцитов (зародышевые пузырьки) животных с различными типами оогенеза позволили обнаружить множество разнообразных по своему составу коилин-содержащих телец.

#### *Коилин-содержащие тельца ядер ооцитов млекопитающих*

Коилин-содержащие структуры зародышевых пузырьков млекопитающих представлены ядрышкоподобными тельцами (за исключением ооцитов козы) и небольшими нуклеоплазматическими доменами (например, ооциты крысы) (Почукалина и Парфенов, 2006; Коресн $\acute{u}$  et al., 1996; Bogolyubova, Bogolyubov, 2013). Ядрышкоподобное тельце представляет собой структуру, замещающую функционирующее ядрышко в ооцитах млекопитающих во время фолликулогенеза. Однако ни канонические тельца Кахала, ни выраженные тельца гистонового локуса в ядрах ооцитов млекопитающих до сих пор не обнаружены (Bogolyubova, Bogolyubov, 2013).

#### *Коилин-содержащие тельца ядер ооцитов амфибий*

В ядрах поздних ооцитов амфибий охарактеризовано множество телец разной морфологии (амплифицированные ядрышки, тельца гистонового локуса, “жемчужины”, осевые гранулы, Б-снурпосомы), молекулярный состав которых в настоящее время тщательно изучают. С открытием новых компонентов внутриядерных телец происходит переосмысление их возможных функций в ядре. Так, например, в течение последних десятилетий содержащий белок коилин тельца в ядрах поздних ооцитов африканской шпорцевой лягушки несколько раз переименовывали. Долгое время их называли “сферами”, позже, в связи с идентификацией в них белка коилина, “сферы” объединили в одну группу с ТК соматических клеток (Gall et al., 1999, Gall, 2000), и лишь недавно на основании выявления ряда молекулярных компонентов было установлено, что эти тельца в действительности представляют собой ТГЛ, несмотря на то, что большинство из них не прикреплены к хромосомам (Nizami et al., 2010a). Важно отметить, что в ядрах поздних ооцитов большинства рассматриваемых в работах видов амфибий присутствуют и прикрепленные к хромосомам ТГЛ, не отличающиеся по молекулярному составу от экстрахромосомных телец (Gall et al., 1981; Callan et al., 1991; Callan, 1986). Это

позволяло авторам предполагать, что в ооцитах “сферы” формируются в ассоциации с локусами генов гистонов, но впоследствии открепляются от хромосом и высвобождаются в нуклеоплазму.

Коилин-содержащие “сферы” или, как оказалось на сегодняшний день, ТГЛ поздних ооцитов *Xenopus* в десятки раз больше в диаметре ТГЛ соматических клеток млекопитающих (рис. 4a) (Morgan, 2002; Gall et al., 2004). Они состоят из фибриллярного матрикса и часто несут на поверхности и внутри матрикса так называемые “Б-снурпосомы” (эквиваленты кластеров интерхроматиновых гранул) разного диаметра (Gall et al., 2004; Bogolyubov, Parfenov, 2008). Помимо белка коилина ТГЛ поздних ооцитов *Xenopus* накапливают мяРНК U7 (рис. 4в), ассоциированные белки мяРНК, белок симплекин, белок SLBP, белки ядрышка (фибрилларин, Nopp 140, NO38) и белок WDR79, ассоциированный со scaРНК (таблица) (Gall et al., 1995; Abbot et al., 1999; Hofmann et al., 2002; Venteicher et al. 2009; Nizami, et al., 2010a). Большинство компонентов, выявленных в составе коилин-содержащих “сфер” ооцитов амфибий, указывает на их принадлежность ТГЛ. Вместе с тем, в коилин-содержащих тельцах поздних ооцитов *Xenopus* не обнаруживаются характерные для ТК scaРНК, что свидетельствует о том, что они не могут выполнять основные функции ТК (Nizami, et al., 2010a). Следует отметить, что в ранних ооцитах *Xenopus*, также как и в ранних ооцитах *Drosophila*, выявляется два типа телец — ТК и ТГЛ. Однако впоследствии канонические ТК исчезают, а белок коилин перераспределяется между другими внутриядерными тельцами: так, белок коилин не накапливается в ТГЛ ранних ооцитов *Xenopus*, однако он обогащен в ТГЛ поздних ооцитов (Nizami et al., 2010a).

Еще один тип коилин-содержащих телец — так называемые “жемчужины” (англ. — “pearls”) — недавно описан в ядрах ранних и больших (поздних) ооцитов *Xenopus* (*X. laevis*, *X. tropicalis*) (Nizami et al., 2010a; Nizami, Gall, 2012). “Жемчужины” ассоциированы с хромосомами в локусах, в которых происходит транскрипция с участием РНК-полимеразы III и, по-видимому, могут играть определенную роль в процессинге продуктов транскрипции этой РНК-полимеразы (тРНК, 5S рРНК, коротких некодирующих РНК). Особенности молекулярного состава “жемчужин”, а именно, наличие scaРНК U85 и отсутствие мяРНК и симплекина (таблица), позволили авторам отнести их к тельцам, подобным ТК (англ. — “Cajal body like bodies”), но не эквивалентным им (Nizami, Gall, 2012). Соответствующие аналоги в соматических клетках пока не описаны, однако их обнаружение можно ожидать в ближайшее время.

Одним из наименее изученных типов коилин-содержащих структур являются коилин-позитивные терминальные гранулы, которые маркируют

Сравнение молекулярного состава содержащих коилин ядерных телец в ооцитах *Xenopus* и в ооцитах голубя сизого

	Тельца гистонового локуса в поздних ооцитах <i>Xenopus</i> <sup>а</sup>	“Жемчужины” в ранних ооцитах <i>Xenopus</i> <sup>б</sup>	Коилин-содержащие “плотные шары” и “полые сферы” в поздних ооцитах <i>Columba livia</i> <sup>в</sup>
Наличие на хромосомах локусов формирования телец	Да	Да	Нет
РНК	+	+	+
ДНК	–	–	–
Коилин	+	+	+
ТМГ-кэпированные мяРНК	+	–	+
Sm-белки мяРНК	+	–/+	+
scaРНК	–	+	не определено
мяРНК U7	+	–	–
Симплектин	+	–	–
Фактор сплайсинга SC35	+/-	не определено	–
РНК-полимераза II	+	–	–/+
Фибрилларин	+	+	–
Белок Nopp140	+	не определено	–
Белок NO38	+	не определено	–
U3 мяшРНК	–	+	не определено
WDR79	+	+	не определено

<sup>а</sup> – В соответствии с данными (Wu, Gall, 1993; Wu et al., 1994; Gall et al., 1999; 2004; Nizami et al., 2010 a, b).

<sup>б</sup> – В соответствии с данными (Nizami, Gall, 2012).

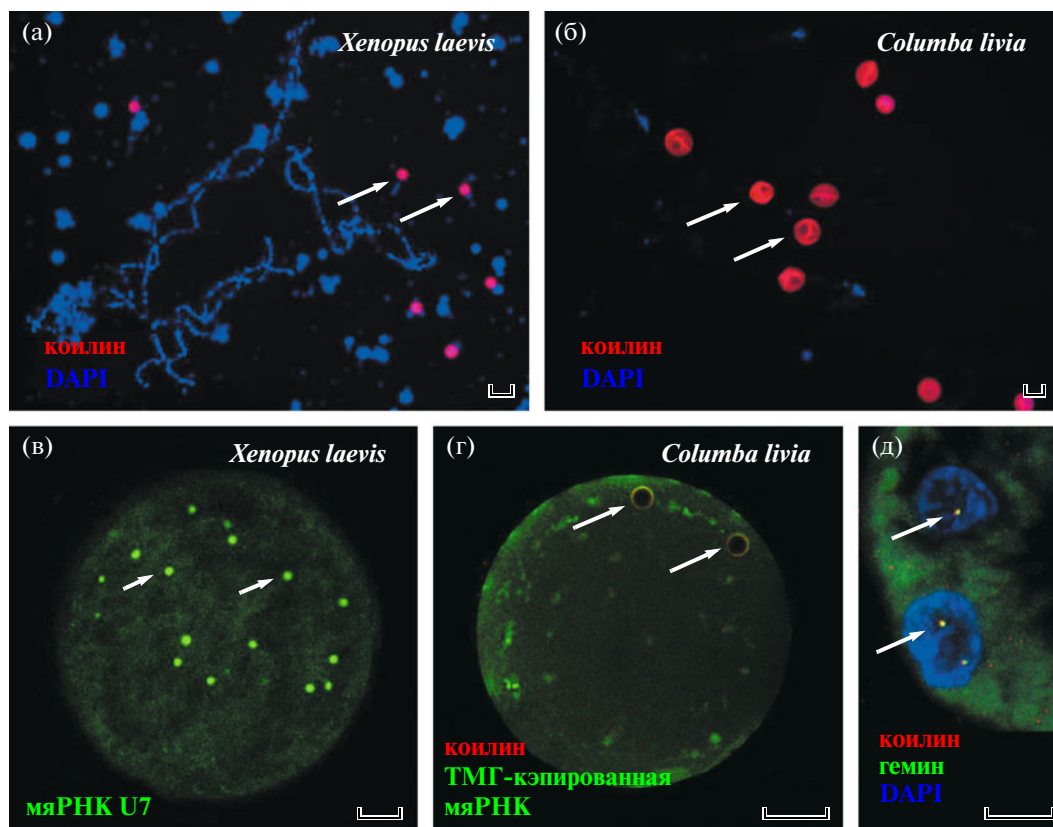
<sup>в</sup> – В соответствии с данными (Khodyuchenko et al., 2012).

концевые хромомеры хромосом типа ламповых щеток амфибий (Callan, 1986; Dedukh et al., 2013). Их молекулярный состав еще предстоит определить, однако известно, что терминальные гранулы содержат мяРНК и предположительно могли бы принимать участие в динамике теломеразного комплекса.

#### Коилин-содержащие тельца ядер ооцитов птиц

Характерная особенность растущих ооцитов в яичнике половозрелых самок птиц – отсутствие таких универсальных ядерных телец, как ядрышки (Greenfield, 1966; Гагинская, 1989; Gaginskaya et al., 2009). Важно отметить, что во время оогенеза у птиц не происходит амплификация генов рРНК (Гагинская и Грузова, 1975). Среди внутриядерных телец растущих ооцитов птиц (на стадии хромосом типа ламповых щеток) подробно охарактеризована морфология центромерных белковых тел (Гагинская и Грузова, 1969; Saifitdinova et al., 2003; Красикова и Гагинская, 2010), которые некоторое время считались возможными претендентами на роль ТК (Morgan, 2002). Одна-

ко недавно были получены убедительные доказательства того, что центромерные белковые тела ооцитов птиц не являются структурами, эквивалентными тельцам Кахала (Krasikova et al., 2004; 2005). До последнего времени тельца Кахала и тельца гистонового локуса в ядрах ооцитов птиц не были охарактеризованы. Первые исследования, направленные на идентификацию ТК в ядрах растущих ооцитов половозрелых птиц, выявили, что в интактных зародышевых пузырьках, по крайней мере, трех видов птиц не содержатся ТК или другие экстрахромосомные тельца, накапливающие белок коилин (Krasikova et al., 2004; 2012). Более того, в недавних исследованиях было показано, что кластер генов гистонов не транскрибируется на хромосомах типа ламповых щеток у курицы, а в ядрах ооцитов поздних стадий развития курицы, перепелки и зяблика не формируется сколько-нибудь заметное ТГЛ (Krasikova et al., 2012). Однако последние работы показали, что, в ядрах растущих ооцитов других видов, по крайней мере голубя сизого (*Columba livia*), формируются крупные и многочисленные коилин-содержащие тельца (Khodyuchenko et al., 2012).



**Рис. 4.** Коилин-содержащие тельца ядер растущих ооцитов. (а, б) Иммунофлуоресцентное окрашивание препаратов содержимого ядер поздних ооцитов (зародышевых пузырьков) *Xenopus laevis* (а) и *Columba livia* (б) с помощью антител против белка коилина. Стрелками показаны коилин-содержащие тельца. Краситель DAPI окрашивает хромосомы типа ламповых щеток и амплифицированные ядрышки (а). (в) Недеформированное ядро позднего ооцита *X. laevis*, в котором экзогенная конструкция мяРНК U7-флуоресцеин накапливается в многочисленных внутриядерных тельцах гистонового локуса (головки стрелок). (г) Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание недеформированного ядра позднего ооцита голубя с помощью антител против белка коилина и коровых Sm-белков мяРНК. Стрелки указывают на тельца, подобные тельцам Кахала. (д) Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание ранних ооцитов голубя с помощью антител против белка коилина и гемина 2, которые накапливаются в тельцах, эквивалентных тельцам Кахала (стрелки). Масштабные линейки – 10 мкм (а, б, д), 50 мкм (в, г).

Ранние ооциты (размером менее 0.2 мм в диаметре) неполовозрелых самок голубя сизого, находящиеся на стадии, предшествующей преобразованию хромосом в форму ламповых щеток, содержат некоторые характерные для интерфазных ядер соматических клеток тельца, а именно эквиваленты канонических ТК и эквиваленты ТГЛ (Khodyuchenko et al., 2012). Так, эквиваленты ТК в ранних ооцитах голубя накапливают белки коилин и гемин 2 (рис. 4д), тогда как эквиваленты ТГЛ накапливают характерный для них белок симплектин; две структуры не ко-локализуются друг с другом.

По мере роста, сопровождающегося преобразованием хромосом в хромосомы типа ламповых щеток, в увеличивающихся по размеру ооцитах канонические ТК более не обнаруживаются. Однако в ядрах поздних ооцитов (размером от 0.5 до 5 мм в диаметре) голубя сизого охарактеризованы особые экстрахромосомные коилин-содержащие

тельца, на морфологическом уровне представленные “полыми сферами” (ПС) и “плотными шарами” (ПШ) (рис. 4б) (Хутинаева и др, 1989; Khodyuchenko et al., 2012). Число коилин-содержащих телец в ядре позднего ооцита голубя варьирует от 1 до 30 и более. Ультратонкая структура экстрахромосомных сферических телец в ядрах растущих ооцитов голубя была подробно описана с использованием просвечивающей электронной микроскопии (Гагинская, 1989; Khodyuchenko et al., 2012). Было показано, что матрикс ПШ и ПС, формирующихся на стадии хромосом типа ламповых щеток, не содержит гранулярного компонента, чем очень сильно отличается от ультраструктуры канонических ТК, для которых характерно наличие агрегатов плотно скрученных нитей, погруженных в менее плотный материал (Monneron, Bernhard, 1969; Гагинская, 1989; Khodyuchenko et al., 2012).

Коилин-содержащие тельца в поздних ооцитах голубя аккумулируют ТМГ-кэпированные мяРНК и Sm-белки мяРНК, но не фактор сплайсинга SR-белок SC35 (рис. 4г). В этих тельцах не накапливаются маркерные компоненты ТГЛ — мяРНК U7 и белок симплекин — что полностью исключает их функциональное сходство с ТГЛ (Khodyuchenko et al., 2012). Вместе с тем, коилин-содержащие тельца в поздних ооцитах голубя функционально не эквивалентны ТК, поскольку не содержат белок гемин 2 комплекса SMN-гемины и входящий в состав scaРНК белок фибрилларин, необходимые компоненты ТК (таблица). Отсутствие в коилин-содержащих тельцах поздних ооцитов голубя белков ядрышка, а именно Nopp140, NO38 и фибрилларина, можно объяснить тем, что из-за инактивации ядрышкового организатора механизм процессинга рРНК в ядре ооцита неактивен. Особенности молекулярного состава ПС и ПШ позволяют отнести данные структуры к классу телец, подобных ТК, в которых могут происходить определенные этапы биогенеза или рециклирования мяРНК (Khodyuchenko et al., 2012). Мы предполагаем, что изначально формирующиеся в ядрах маленьких ооцитов голубя “канонические” ТК, во время роста ооцита исчезают, а вместо них появляются коилин-содержащие тельца другого типа, которые постепенно увеличиваются в размерах и количестве.

По своей морфологии, коилин-содержащие ПС и ПШ в поздних ооцитах голубя сильно напоминают “кольцеподобные” (англ. — “ring-like”) или “серповидные” (англ. — “crescent-shaped”) “жемчужины”. Несмотря на то, что оба типа телец содержат коилин (таблица), в отличие от коилин-содержащих ПШ и ПС в ооцитах голубя коилин-богатые “жемчужины” в ооцитах *Xenopus* не содержат сплайсосомных мяРНК и, соответственно, не принимают участие в биогенезе мяРНК (Nizami, Gall, 2012). Таким образом, ПС, ПШ и “жемчужины” представляют собой коилин-содержащие структуры, не эквивалентные друг другу.

*Коилин-содержащие тельца ядер ооцитов насекомых*

Для ооцитов насекомых характерно разнообразие сложных внутриядерных телец, которые при их первичной идентификации были отнесены к тельцам Кахала. Данные о молекулярном составе коилин-содержащих телец в ооцитах насекомых суммированы в подробных обзорах (Bogolyubov, Parfenov, 2008) и (Bogolyubov et al., 2009). Приведем лишь несколько характерных примеров. Так, у насекомых с гетеротрофным типом оогенеза, например у скорпионницы *Panorpa communis*, в ядрах диплолетних ооцитов которой отсутствуют ядрышки и не происходит синтез рРНК, идентифицированы эквиваленты ТК, со-

держащие коилин, РНК-полимеразу II и, в некоторых случаях, SR-белок SC35 (Batalova et al., 2005; Bogolyubov, Parfenov, 2008; Bogolyubov et al., 2009). По мнению авторов, формирование комплексных коилин-позитивных телец в транскрипционно неактивном ядре отражает процесс запасаания факторов процессинга транскриптов для ранних стадий эмбриогенеза.

В транскрипционно неактивном ядре ооцита дрозодилы, совместно с инактивацией генома и исчезновением ядрышек, хроматин конденсируется в кариосферу (Liu et al., 2006a; Bogolyubov, Parfenov, 2008). Легко выявляемое ТК обнаруживается прикрепленным к кариосфере после инактивации генома. Во время роста ооцита ТГЛ присутствует в ядре постоянно. На начальных этапах формирования кариосферы оно выявляется на ее периферии, постепенно исчезая на более поздних стадиях (Liu et al., 2006a, 2006b).

У насекомых с автотрофным типом оогенеза, с транскрипционно активным ядром ооцита, например у домашнего сверчка (*Acheta domestica*), в ядре присутствует две разновидности коилин-содержащих телец (Gall et al., 1995; Stepanova et al., 2007; Bogolyubov, Parfenov, 2008). В ядрах ранних ооцитов сверчка обнаружено несколько гомогенных по структуре коилин-содержащих телец, тогда как в поздних ооцитах сверчка присутствует одно крупное тельце диаметром около 20 мкм, содержащее коилин и идентифицированное авторами как эквивалент ТК. Матрикс этого гигантского тельца накапливает коилин и сплайсосомные мяРНК (мяРНК U1, U2, U6) (Tsvetkov et al., 1997), но также аккумулирует мяРНК U7, фибрилларин и фактор сплайсинга SC35 (Stepanova et al., 2007; Stepanova et al., 2007). Авторы отмечают характерное для ооцитов насекомых смешивание компонентов ТК и кластеров интерхроматиновых гранул с образованием сложных гетерогенных структур (Bogolyubov et al., 2009). На наш взгляд, необходимо переосмысление идентичности коилин-содержащих телец в ядрах ранних и поздних ооцитов беспозвоночных с разной активностью ядерного аппарата с учетом современной классификации коилин-содержащих телец.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты анализа литературы поднимают вопрос о классификации коилин-содержащих телец, описанных в ооцитах и соматических клетках животных разных систематических групп. В клетках эукариот присутствуют внутриядерные тельца, различающиеся набором молекулярных компонентов и функциями, объединенные наличием в них белка коилина. Изучение механизма формирования коилин-содержащих телец позволяет раскрыть их отличающиеся функции. По мнению некоторых авторов, разнообразие кои-

лин-содержащих телец является следствием того, что коилин может входить в состав различных РНП-комплексов и формировать тельца со сходными физическими и динамическими свойствами, но с различным молекулярным составом и функциями. В настоящее время не совсем понятно, относятся ли некоторые охарактеризованные ранее ядерные тельца, содержащие белок коилин и мяРНК, к ТК или к ТГЛ, или представляют собой особый тип телец, подобных ТК.

Проблема функционального значения формирования коилин-содержащих телец в развивающихся ооцитах и ранних эмбрионах требует проведения детальных сравнительных исследований. Сам факт наличия или отсутствия в ядрах ооцитов ТК и телец, подобных ТК, и особенностей их состава и функционирования следует рассматривать в связи с типом оогенеза и активностью не только ядерного аппарата в целом, но и отдельных групп генов, в том числе генов “домашнего хозяйства”. Исследование особенностей формирования коилин-содержащих телец на разных этапах роста ооцита и в эмбриогенезе позволяет определить основные этапы их биогенеза и открывает новые возможности для анализа молекулярного состава внутриядерных телец в связи с транскрипционной активностью определенных локусов хромосом.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 12-04-01807-а) и гранта Президента РФ (проект № МК-3609.2014.4). При получении микрофотографий было использовано оборудование РЦ “Хромас” СПбГУ.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гагинская Е.Р. Функциональная морфология хромосом в оогенезе птиц: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Ленинград: ЛГУ, 1989. 17 с.
- Гагинская Е.Р., Грузова М.Н. Особенности оогенеза зяблика // Цитология. 1969. Т. 9. № 10. С. 1241–1251.
- Гагинская Е.Р., Грузова М.Н. Выявление амплифицированной рДНК в клетках яичников некоторых насекомых и птиц методом гибридизации нуклеиновых кислот на препаратах // Цитология. 1975. Т. 17. № 10. С. 1132–1137.
- Почукалина Г.Н., Парфенов В.Н. Ядрышко в ооцитах многослойных фолликулов мыши: топография фибрилларина, РНК-полимеразы I и коилина. Цитология // 2006. Т. 48. № 8. С. 641–652.
- Семашко М.А., Ракитина Д.В., Гонзалес И. и др. Транспортный белок гордеивируса взаимодействует *in vitro* и *in vivo* с коилином, основным структурным белком телец Кахала // Доклады Академии Наук. 2012. Т. 442. № 6. С. 833–836.
- Степанова И.С., Боголюбов Д.С., Парфенов В.Н. Тельца Кахала в ооцитах насекомых. II. Новые данные по молекулярному составу телец Кахала ооцитов домашнего сверчка. К вопросу о взаимосвязи телец Кахала и кластеров интерхроматиновых гранул // Цитология. 2007. Т. 49. № 1. С. 5–20.
- Хутинаева М.А., Кропотова Е.В., Гагинская Е.Р. Особенности морфофункциональной организации хромосом типа ламповых щеток из ооцитов сизого голубя // Цитология. 1989. Т. 31. № 10. С. 1185–1192.
- Красикова А.В., Гагинская Е.Р. Организация центральных районов хромосом на стадии ламповых щеток // Цитология. 2010. Т. 52. № 7. С. 515–533.
- Abbot J., Marzluff W.F., Gall J.G. The stem-loop binding protein (SLBP) is present in coiled bodies of the *Xenopus* germinal vesicle // *Mol. Biol. Cell*. 1999. V. 10. № 2. P. 487–499.
- Andrade L.E.C., Chan E.K.L., Raska I. et al. Human autoantibody to a novel protein of the nuclear coiled body: immunological characterization and cDNA cloning of p80-coilin // *J. Exp. Med*. 1991. V. 173. № 6. P. 1407–1419.
- Andrade L.E.C., Tan E.M., Chart E.K.L. Immunocytochemical analysis of the coiled body in the cell cycle and during cell proliferation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. V. 90. № 5. P. 1947–1951.
- Batalova F.M., Stepanova I.S., Skovorodkin I.N. et al. Identification and dynamics of Cajal bodies in relation to karyosphere formation in scorpionfly oocytes // *Chromosoma*. 2005. V. 113. № 8. P. 428–439.
- Bellini M. Coilin, more than a molecular marker of the Cajal (coiled) body // *BioEssays*. 2000. V. 22. № 9. P. 861–867.
- Bellini M., Gall J.G. Coilin can form a complex with the U7 small nuclear ribonucleoprotein // *Mol. Biol. Cell*. 1998. V. 9. P. 2987–3001.
- Bogolyubova I.O., Bogolyubov D.S. Chapter IV. Oocyte nuclear structure during mammalian oogenesis. In: *Recent Advances in Germ Cells Research* // Nova Biomedical, 2013. P. 105–131.
- Bogolyubov D., Parfenov V. Structure of the insect oocyte nucleus with special reference to interchromatin granule clusters and cajal bodies // *Int Rev Cell Mol Biol*. 2008. V. 269. P. 59–110.
- Bogolyubov D., Stepanova I., Parfenov V. Universal nuclear domains of somatic and germ cells: some lessons from oocyte interchromatin granule cluster and Cajal body structure and molecular composition // *BioEssays*. 2009. V. 31. № 4. P. 400–409.
- Bongiorno-Borbone L., De Cola A., Vernole P. et al. FLASH and NPAT positive but not Coilin positive Cajal bodies correlate with cell ploidy // *Cell Cycle*. 2008. V. 7. № 15. P. 2357–2367.
- Broome H.J., Hebert M.D. In vitro RNase and nucleic acid binding activities implicate coilin in U snRNA processing // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 4. doi: 10.1371/journal.pone.0036300.
- Callan H.G. Lampbrush Chromosomes. *Molecular Biology, Biochemistry and Biophysics* // Berlin: Springer-Verlag, 1986.
- Callan H.G., Gall J.G., Murphy C. Histone genes are located at the sphere loci of *Xenopus* lampbrush chromosomes // *Chromosoma*. 1991. V. 101. № 4. P. 245–251.

- Callan H.G., Lloyd L.* Lampbrush chromosomes of crested newts *Triturus cristatus* (Laurenti) // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1960. V. 243. P. 135–219.
- Carmo-Fonseca M.* New clues to the function of the Cajal body, *EMBO Rep.*, 2002. V. 3. № 8. P. 726–727.
- Carmo-Fonseca M., Ferreira J., Lamond A.I.* Assembly of snRNP-containing coiled bodies is regulated in interphase and mitosis – evidence that the coiled body is a kinetic nuclear structure // *J. Cell Biol.* 1993. V. 120. № 4. P. 841–852.
- Carmo-Fonseca M., Pepperkok R., Sproat B.S. et al.* In vivo detection of snRNP-rich organelles in the nuclei of mammalian cells // *EMBO J.* 1991. V. 10. № 7. P. 1863–1873.
- Carmo-Fonseca M., Pepperkok R., Carvalho M.T. et al.* Transcription-dependent colocalization of the U1, U2, U4/U6, and U5 snRNPs in coiled bodies // *J. Cell Biol.* 1992. V. 117. № 1. P. 1–14.
- Cioce M., Lamond A.I.* Cajal bodies: a long history of discovery // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2005. V. 21. P. 105–131.
- Darzacq X., Jády B.E., Verheggen C. et al.* Cajal body-specific small nuclear RNAs: a novel class of 2'-O-methylation and pseudouridylation guide RNAs // *EMBO J.* 2002. V. 21. № 11. P. 2746–2756.
- Dedukh D., Mazepa G., Shabanov D. et al.* Cytological maps of lampbrush chromosomes of European water frogs (*Pelophylax esculentus* complex) from the Eastern Ukraine. // *BMC Genetics.* 2013. V. 14. № 26. doi: 10.1186/1471-2156-14-26.
- Deryusheva S., Gall J.G.* Small Cajal body-specific RNAs of *Drosophila* function in the absence of Cajal bodies // *Mol Biol Cell.* 2009. V. 20. № 24. P. 5250–5259.
- Dundr M., Hebert M.D., Karpova T.S. et al.* In vivo kinetics of Cajal body components // *J. Cell Biol.* 2004. V. 164. № 6. P. 831–842.
- Dundr M., Misteli T.* Biogenesis of nuclear bodies // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010. V. 2. № 12. doi: 10.1101/cshperspect.a000711.
- Dundr M.* Nuclear bodies: multifunctional companions of the genome // *Curr Opin Cell Biol.* 2012. V. 24. № 3. P. 415–422.
- Dundr M., Misteli T.* Functional architecture in the cell nucleus // *Biochem. J.* 2001. V. 356. № 2. P. 297–310.
- Ferrai C., de Castro I.J., Lavitas L. et al.* Gene positioning // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010. V. 2. № 6. doi: 10.1101/cshperspect.a000588.
- Fischer U., Liu Q., Dreyfuss G.* The SMN–SIP1 complex has an essential role in spliceosomal snRNP biogenesis // *Cell.* 1997. V. 90. № 6. P. 1023–1029.
- Gaginskaya E., Kulikova T., Krasikova A.* Avian lampbrush chromosomes: a powerful tool for exploration of genome expression // *Cytogenetic and Genome Research.* 2009. V. 124. № 3–4. P. 251–267.
- Galardi S., Fatica A., Bachi A. et al.* Purified box C/D snoRNPs are able to reproduce site-specific 2'-O-methylation of target RNA in vitro // *Mol Cell Biol.* 2002. V. 22. № 19. P. 6663–6668.
- Gall J.G., Bellini M., Wu Z. et al.* Assembly of the nuclear transcription and processing machinery: Cajal bodies (coiled bodies) and transcriptosomes // *Mol. Biol. Cell.* 1999. V. 10. № 12. P. 4385–4402.
- Gall J.G., Stephenson E.C., Erba H.P. et al.* Histone genes are located at the sphere loci of newt lampbrush chromosomes // *Chromosoma.* 1981. V. 84. № 2. P. 159–171.
- Gall J.G., Tsvetkov A., Wu Z. et al.* Is the sphere organelle/coiled body a universal nuclear component? // *Dev Genet.* 1995. V. 16. № 1. P. 25–35.
- Gall J.G., Wu Z., Murphy C. et al.* Structure in the amphibian germinal vesicle // *Exp. Cell Res.* 2004. V. 296. № 1. P. 28–34.
- Gall J.G.* Cajal bodies: the first 100 years // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2000. V. 16. P. 273–300.
- Greenfield M.L.* The oocyte of the domestic chicken shortly after hatching, studied by electron microscopy // *Embryol. exp. Morph.* 1966. V. 15. № 3. P. 297–316.
- Hebert M.D., Szymczyk P.W., Shpargel K.B. et al.* Coilin forms the bridge between Cajal bodies and SMN, the spinal muscular atrophy protein // *Genes Dev.* 2001. V. 15. № 20. P. 2720–2729.
- Hebert M.D., Matera A.G.* Self-association of coilin reveals a common theme in nuclear body localization // *Molecular Biology of the Cell.* 2000. V. 11. № 12. P. 4159–4171.
- Hofmann I., Schnolzer M., Kaufmann I. et al.* Symplekin, a constitutive protein of karyo- and cytoplasmic particles involved in mRNA biogenesis in *Xenopus laevis* oocytes // *Mol Biol Cell.* 2002. V. 13. P. 1665–1676.
- Jády B.E., Bertrand E., Kiss T.* Human telomerase RNA and box H/ACA scaRNAs share a common Cajal body-specific localization signal // *J Cell Biol.* 2004. V. 164. № 5. P. 647–652.
- Jády B.E., Kiss T.* A small nucleolar guide RNA functions both in 2'-O-ribose methylation and pseudouridylation of the U5 spliceosomal RNA // *EMBO J.* 2001. V. 20. № 3. P. 541–551.
- Kaiser T.E., Intine R.V., Dundr M.* De novo formation of a subnuclear body // *Science.* 2008. V. 322. № 5908. P. 1713–1717.
- Khodyuchenko T., Gaginskaya E., Krasikova A.* Non-canonical Cajal bodies form in the nucleus of late stage avian oocytes lacking functional nucleolus // *Histochem Cell Biol.* 2012. V. 138. № 1. P. 57–73.
- Kiss A.M., Jády B.E., Darzacq X. et al.* A Cajal body specific pseudouridylation guide RNA is composed of two box H/ACA snoRNA-like domains // *Nucleic Acids Res.* 2002. V. 30. P. 4643–4649.
- Kolb S.J., Battle D.J., Dreyfuss G.* Molecular functions of the SMN complex // *J Child Neurol.* 2007. vol. 22. № 8. P. 990–994.
- Kołowerzo A., Smoliński D.J., Bednarska E.* Poly(A) RNA a new component of Cajal bodies // *Protoplasma.* 2009. V. 236. № 1–4. P. 13–19.
- Krasikova A., Barbero J.L., Gaginskaya E.* Cohesion proteins are present in centromere protein bodies associated with avian lampbrush chromosomes // *Chromosome Res.* 2005. V. 13. P. 675–685.
- Krasikova A., Khodyuchenko T., Maslova A. et al.* Three-dimensional organisation of RNA-processing machinery

- in avian growing oocyte nucleus // *Chromosome Res.* 2012. V. 20. № 8. P. 979–994.
- Krasikova A., Kulikova T., Saifitdinova A. et al. Centromeric protein bodies on avian lampbrush chromosomes contain a protein detectable with an antibody against DNA topoisomerase II // *Chromosoma*. 2004. V. 113. № 6. P. 316–323.
- Kopečný V., Biggiogera M., Pivko J. et al. The cell nucleus in early bovine and caprine preimplantation embryos: fine structural cytochemistry and immunoelectron microscopy // *Eur J Cell Biol.* 1996. V. 70. № 4. P. 361–372.
- Kumaran R.I., Thakar R., Spector D.L. Chromatin dynamics and gene positioning // *Cell*. 2008. V. 132. № 6. P. 929–934.
- Lefebvre S., Bürglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene // *Cell*. 1995. V. 80. № 1. P. 155–165.
- Lemm I., Girard C., Kuhn A.N. et al. Ongoing U snRNP biogenesis is required for the integrity of Cajal bodies // *Mol. Biol. Cell*. 2006. V. 17. № 7. P. 3221–3231.
- Liu J.-L., Buszczak M., Gall J.G. Nuclear bodies in the *Drosophila* germinal vesicle // *Chrom. Res.* 2006a. V. 14. № 4. P. 465–475.
- Liu J.L., Murphy C., Buszczak M. et al. The *Drosophila melanogaster* Cajal body // *J Cell Biol.* 2006b. V. 172. № 6. P. 875–884.
- Liu Q., Dreyfuss G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein // *EMBO J.* 1996. V. 15. № 14. P. 3555–3365.
- Liu J.-L., Wu Z., Nizami Z. et al. Coilin is essential for Cajal body organization in *Drosophila melanogaster* // *Mol. Biol. Cell*. 2009. V. 20. № 6. P. 1661–1670.
- Machyna M., Heyn P., Neugebauer K.M. Cajal bodies: where form meets function // *WIREs RNA*. 2013. V. 4. № 1. P. 17–34.
- Matera A.G., Izaguirre-Sierra M., Praveen K. et al. Nuclear Bodies: Random Aggregates of Sticky Proteins or Crucibles of Macromolecular Assembly? // *Dev Cell*. 2009. V. 17. № 5. P. 639–647.
- Matera A.G., Shpargel K.B. Pumping RNA: nuclear body-building along the RNP pipeline // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2006. V. 18. № 3. P. 317–324.
- Monneron A., Bernhard W. Fine structural organization of the interphase nucleus in some mammalian cells // *J. Ultrastruct. Res.* 1969. V. 27. № 3. P. 266–288.
- Morgan G.T. Lampbrush chromosomes and associated bodies: new insights into principles of nuclear structure and function // *Chromosome Research*. 2002. V. 10. P. 177–200.
- Morimoto M., Boerkoel C.F. The Role of Nuclear Bodies in Gene Expression and Disease // *Biology (Basel)*, 2013. V. 2. № 3. P. 976–1033.
- Morris G.E. The Cajal body // *Biochimica et Biophysica acta*. 2008. V. 1783. № 11. P. 2108–2115.
- Navascues J., Bengoechea R., Tapia O. SUMO-1 transiently localizes to Cajal bodies in mammalian neurons // *Journal of Structural Biology*. V. 163. № 2. P. 137–146.
- Nizami Z.F., Deryusheva S., Gall J.G. Cajal Bodies and Histone Locus Bodies in *Drosophila* and *Xenopus* // *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2010a. V. 75. P. 313–320.
- Nizami Z.F., Deryusheva S., Gall J.G. The Cajal body and histone locus body // *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010b. doi: 10.1101/cshperspect.a000653.
- Nizami Z.F., Gall J.G. Pearls are novel Cajal body-like structures in the *Xenopus* germinal vesicle that are dependent on RNA pol III transcription // *Chromosome Res.* 2012. V. 20. № 8. P. 953–969.
- Novotný I., Blažíková M., Staněk D. et al. *In vivo* kinetics of U4/U6·U5 tri-snRNP formation in Cajal bodies // *Mol Biol Cell*. 2011. V. 22. № 4. P. 513–523.
- Ochs R.L., Stein T.W. Jr., Andrade L.E.C. et al. Formation of nuclear bodies in hepatocytes of estrogen-treated roosters // *Mol. Biol. Cell*. 1995. V. 6. № 3. P. 345–356.
- Okuwaki M. The Structure and Functions of NPM1/Nucleophsmin/B23, a Multifunctional Nucleolar Acidic Protein // *J Biochem.* 2008. V. 143. № 4. P. 441–448.
- Pontes O., Pikaard C.S. siRNA and miRNA processing: new functions for Cajal bodies // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2008. V. 18. № 2. P. 197–203.
- Raška I., Andrade L.E.C., Ochs R.L. et al. Immunological and ultrastructural studies of the nuclear coiled body with autoimmune antibodies // *Exp. Cell Res.* 1991. V. 195. № 1. P. 27–37.
- Rajendra T.K., Praveen K., Matera A.G. Order Genetic Analysis of Nuclear Bodies: From Nondeterministic to Deterministic Order // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2010. V. 75. P. 365–374.
- Richard P., Darzacq X., Bertrand E. et al. A common sequence motif determines the Cajal body-specific localization of box H/ACA scaRNAs // *EMBO J.* 2003. V. 22. № 16. P. 4283–4293.
- Saifitdinova A., Derjusheva S., Krasikova A. et al. Lampbrush chromosomes of the chaffinch (*Fringilla coelebs* L.) // *Chromosome Research*. 2003. V. 11. P. 99–113.
- Salzler H.R., Tatomer D.C., Malek P.Y. et al. A sequence in the *drosophila* H3-H4 promoter triggers histone locus body assembly and biosynthesis of replication-coupled histone mRNAs // *Dev Cell*. 2013. V. 24. № 6. P. 623–634.
- Shaw D.J., Eggleton P., Young P.J. Joining the dots: production, processing and targeting of U snRNP to nuclear bodies // *Biochim Biophys Acta*. 2008. V. 1783. № 11. P. 2137–2144.
- Shevtsov S.P., Dundr M. Nucleation of nuclear bodies by RNA // *Nat Cell Biol.* 2011. V. 13. № 2. P. 167–173.
- Shpargel K.B., Ospina J.K., Tucker K.E. et al. Control of Cajal body number is mediated by the coilin C-terminus // *J. Cell Sci.* 2003. V. 116. № 2. P. 303–312.
- Schul W., van Der Kraan I., Matera A.G. et al. Nuclear domains enriched in RNA 3'-processing factors associate with coiled bodies and histone genes in a cell cycle-dependent manner // *Mol. Biol. Cell*. 1999. V. 10. № 11. P. 3815–3824.
- Sleeman J. A regulatory role for CRM1 in the multi-directional trafficking of splicing snRNPs in the mammalian nucleus // *J. Cell Sci.* 2007. V. 120. № 9. P. 1540–1550.
- Sleeman J.E., Ajuh P., Lamond A.I. snRNP protein expression enhances the formation of Cajal bodies containing p-80 coilin and SMN, *J. Cell Sci.* 2001. V. 114. № 24. P. 4407–4419.



- Smoliński D.J., Kołowerzo A.* mRNA accumulation in the Cajal bodies of the diplotene larch microsporocyte // *Chromosoma*. 2012. V. 121. № 1. P. 37–48.
- Spector D.L.* SnapShot: Cellular Bodies // *Cell*. 2006. V. 127. № 5. P. 1071.
- Stanek D., Neugebauer K.M.* The Cajal body: a meeting place for spliceosomal snRNPs in the nuclear maze // *Chromosoma*. 2006. V. 115. № 5. P. 343–354.
- Stanek D., Pridalová-Hnilicová J., Novotný I. et al.* Spliceosomal small nuclear ribonucleoprotein particles repeatedly cycle through Cajal bodies. *Mol Biol Cell*. 2008. V. 19. № 6. P. 2534–2543.
- Stepanova I.S., Bogolyubov D.S., Skovorodkin I.N. et al.* Cajal bodies and interchromatin granule clusters in cricket oocytes: composition, dynamics and interactions // *Cell Biol. Int.* 2007. V. 31. № 3. P. 203–214.
- Tapia O., Bengoechea R., Palanca A. et al.* Reorganization of Cajal bodies and nucleolar targeting of coilin in motor neurons of type I spinal muscular atrophy // *Histochem Cell Biol*. 2012. V. 137. № 5. P. 657–667.
- Tsvetkov A., Alexandrova O., Bogolyubov D. et al.* Nuclear bodies from cricket and mealworm oocytes contain splicing factors of pre-mRNA // *Eur. J. Entomol.* 1997. V. 94. № 3. P. 393–407.
- Tucker T.E., Berciano M.T., Jacobs E.Y. et al.* Residual Cajal bodies in coilin knockout mice fail to recruit Sm snRNPs and SMN, the spinal muscular atrophy gene product // *J. Cell Biol.* 2001. V. 154. № 2. P. 293–307.
- Venteicher A.S., Abreu E.B., Meng Z. et al.* A human telomerase holoenzyme protein required for Cajal body localization and telomere synthesis // *Science*. 2009. V. 323. № 5914. P. 644–648.
- Verheggen C., Lafontaine D.L., Samarsky D. et al.* Mammalian and yeast U3 snoRNPs are matured in specific and related nuclear compartments // *EMBO J.* 2002. V. 21. № 11. P. 2736–2745.
- Visa N., Puvion-Dutilleul F., Harper F. et al.* Intranuclear distribution of poly(A) RNA determined by electron microscope *in situ* hybridization // *Exp Cell Res.* 1993. V. 208. № 1. P. 19–34.
- White A.E., Burch B.D., Yang X.C. et al.* Drosophila histone locus bodies form by hierarchical recruitment of components // *J Cell Biol.* 2011. V. 193. № 4. P. 677–694.
- Will C.L., Lührmann R.* Spliceosomal U snRNP biogenesis, structure and function // *Curr Opin Cell Biol.* 2001. V. 13. № 3. P. 290–301.
- Wu C.H., Gall J.G.* U7 small nuclear RNA in C snurposomes of the *Xenopus* germinal vesicle // *Proc Natl Acad Sci.* 1993. V. 90. № 13. P. 6257–6259.
- Wu Z., Murphy C., Gall J.G.* Human p80-coilin is targeted to sphere organelles in the amphibian germinal vesicle // *Mol. Biol. Cell.* 1994. V. 5. № 10. P. 1119–1127.
- Xie J., Zhang M., Zhou T. et al.* Sno/scaRNAbase: a curated database for small nucleolar and Cajal body-specific RNAs // *Nucleic Acids Research.* 2007. V. 35. P. 183–187.
- Xu H., Pillai R.S., Azzouz T.N. et al.* The C-terminal domain of coilin interacts with Sm proteins and U snRNPs // *Chromosoma*. 2005. V. 114. № 3. P. 155–166.
- Yang X.C., Sabath I., Dębski J. et al.* A complex containing the CPSF73 endonuclease and other polyadenylation factors associates with U7 snRNP and is recruited to histone pre-mRNA for 3'-end processing // *Mol. Cell Biol.* 2013. V. 33. № 1. P. 28–37.
- Zatsepina O., Baly C., Chebrou M., Debey P.* The step-wise assembly of a functional nucleolus in preimplantation mouse embryos involves the Cajal (coiled) body // *Dev. Biol.* 2003. V. 253. № 1. P. 66–83.
- Zhu Y., Tomlinson R.L., Lukowiak A.A. et al.* Telomerase RNA accumulates in Cajal bodies in human cancer cells // *Mol. Biol. Cell.* 2004. V. 15. № 1. P. 81–90.
- Zimber A., Nguyen Q.D., Gespach C.* Nuclear bodies and compartments: functional roles and cellular signalling in health and disease // *Cell Signal.* 2004. V. 16. № 10. P. 1085–1104.

## Cajal Bodies and Histone Locus Bodies: Molecular Structure and Function

T. A. Hodyuchenko and A. V. Krasikova

*St. Petersburg State University, Universitetskaya nab. 7–9, St. Petersburg, 199034 Russia*

*e-mail: alla.krasikova@gmail.com*

Received February 7, 2014; in final form, May 6, 2014

**Abstract**—The review provides modern classification of evolutionarily conserved coilin-containing nuclear bodies of somatic and germ cells that is based on the characteristic features of their molecular composition and the nature of their functions. The main differences between Cajal bodies and histone locus bodies, which are involved in the biogenesis of small nuclear spliceosomal and nucleolar RNAs and in the 3'-end processing of histone precursor messenger RNA, respectively, are considered. It is shown that a significant contribution to the investigation of the diversity of coilin-containing bodies was made by the studies on the architecture of the RNA processing machinery in oocyte nuclei in a number of model organisms. The characteristics features of the molecular composition of coilin-containing bodies in the nuclei of growing oocytes (the so-called germinal vesicles) of vertebrates, including amphibians and birds, are described.

**Keywords:** coilin, coilin-containing bodies, oogenesis, histone locus bodies, Cajal bodies, nuclear bodies, oocyte nucleus