

## МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ И ИЗМЕНЕНИЙ ФОРМЫ И РАЗМЕРОВ КЛЕТОЧНОГО ЯДРА (ОБЗОР)

Арешидзе Д.А.

Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Москва, Россия,  
e-mail: labcelpat@mail.ru

Для цитирования:

Арешидзе Д.А. Механизмы поддержания и изменений формы и размеров клеточного ядра (обзор). Морфологические ведомости. 2022;30(3):654. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30\(3\).670](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(3).670)

**Резюме.** Размер и форма клеточного ядра являются одними из часто используемых параметров в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, не только как необходимые для расчета ядерно-цитоплазматического отношения клетки в онтогенезе, дифференцировке, при патологических процессах, но и имеющие ценность сами как таковые. Однако в дискуссиях высказываются две крайние точки зрения на ценность информации о форме и, особенно, о размере ядра. Согласно первой точке зрения морфометрия размеров и формы ядра клетки без измерения цитоплазмы с последующим вычислением ядерно-цитоплазматического отношения не имеет никакого смысла, а полученные данные не несут значимой информации. Сторонники второй точки зрения рассматривают клеточное ядро как лабильный и значимый индикатор морфофункционального состояния клетки, размер и форма которого меняются при нормальном старении, патологических состояниях, пролиферации, экспрессии генов и синтезе белков. В связи с этим проведен мета-анализ современной научной литературы, посвященной исследованию механизмов поддержания и изменения размеров и формы ядра клетки. Полученные данные подвергались аналитическому исследованию на предмет формулировок и объяснения структур, факторов и механизмов поддержания, изменения размеров, формы ядра клетки. На основе анализа данных отечественных и зарубежных источников можно с уверенностью утверждать о том, что количество ДНК в ядре не является единственным фактором, определяющим его размеры и форму, но на ядерную морфологию могут влиять структура и модификация хроматина. Можно считать доказанным, что ведущими структурами клетки, определяющими размер и форму клеточного ядра, являются цитоскелет, комплекс ядерных пор, ядерная мембрана, эндоплазматический ретикулум, а факторами - ядерно-цитоплазматический обмен и осмолярность. Дальнейшее изучение структур и факторов, влияющих на размер и форму ядра, установление взаимосвязи между его морфологией и процессами, происходящими на тканевом и клеточном уровнях, обещает предоставить новые подходы к диагностике, профилактике и лечению ряда заболеваний.

**Ключевые слова:** клеточное ядро; ядерно-цитоплазматическое отношение; кариолема; белки ядерной мембраны; ламинины

Статья поступила в редакцию 10 марта 2022  
Статья принята к публикации 11 августа 2022

## MECHANISMS OF THE KEEPING AND CHANGE OF FORMS AND SIZES OF THE CELL NUCLEI (REVIEW) Areshidze DA

Academician Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia, e-mail: labcelpat@mail.ru

For the citation:

Areshidze DA. Mechanisms of the keeping and change of forms and sizes of the cell nuclei (Review). Morphologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2022;30(3):649. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30\(3\).670](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2022.30(3).670)

**Summary.** The size and shape of the cell nucleus are the frequently used parameters in the studies of Russian and foreign-states authors, not only as necessary for calculating the nuclear-cytoplasmic ratio of a cell in ontogenesis, differentiation, and pathological processes, but also having values as such. However, in discussions, two extreme points of view are expressed on the value of information about the shape and, especially, about the size of the nucleus. According to the first point of view, the morphometry of the size and shape of the cell nucleus without measuring the cytoplasm with the subsequent calculation of the nuclear-cytoplasmic ratio does not make any sense, and the data obtained do not carry significant information. Proponents of the second point of view consider the cell nucleus as a labile and significant indicator of the morphological and functional state of the cell, the size and shape of which change during normal aging, pathological conditions, proliferation, gene expression, and protein synthesis. In this regard, a meta-analysis of modern scientific literature devoted to the study of the mechanisms of maintaining and changing the size and shape of the cell nucleus was carried out. The data obtained were subjected to an analytical study in order to formulate and explain the structures, factors and mechanisms of maintenance, changes in the size, shape of the cell nucleus. Based on the analysis of data from Russian and foreign-states sources, it can be confidently stated that the amount of DNA in the nucleus is not the only factor that determines its size and shape, but also the structure and modification of chromatin can affect nuclear morphology. It can be considered proven that the leading structures of the cell that determine the size and shape of the cell nucleus are the cytoskeleton, the complex of nuclear pores, the nuclear lamina, the endoplasmic reticulum, and the factors are nuclear-cytoplasmic exchange and osmolarity. Further study of the structures and factors affecting the size and shape of the nucleus, establishing the relationship between its morphology and processes occurring at the tissue and cellular levels, promises to provide new approaches to the diagnosis, prevention and treatment of a number of diseases.

**Key words:** cell nucleus; nuclear-cytoplasmic ratio; nuclear lamins; nuclear lamina's proteins; laminins

Article received 10 March 2022  
Article accepted 11 August 2022

**Введение.** Органоиды любой клетки, в том числе и ядро, подвержены дина-

мическим изменениям, что является следствием их уникального химического со-

става и строения, а также результатом взаимодействия с цитоскелетом, другими органоидами и клетками. Аберрантный размер ядра связан со многими видами рака и широко используется в качестве биомаркера [1-2]. Но остается не ясным, вносят ли изменения размера ядра непосредственный вклад в опухолеобразование или следуют за ним. Необходимо отметить, что изменения размера ядра в гистологически нормальных клетках, окружающих опухоль, наблюдались при некоторых типах рака [3-4]. Это позволяет предположить, что изменения размера ядра могут происходить на ранних этапах трансформации и действовать как прайминговое событие [5]. Нарушение ядерно-цитоплазматического транспорта, сопровождающееся изменением размера ядер, также характерно для онкологических заболеваний [6-7]. Предполагается, что изменение структуры и размера ядра, при котором наблюдается снижение адаптационной устойчивости, обуславливает облегчение распространения метастазов [8]. Установлено, что размеры ядер клеток в норме претерпевают циклические колебания. Были охарактеризованы ритмы колебаний разной периодичности для размеров ядер различных клеток млекопитающих [9-15].

У эукариота соотношение объемов всех органоидов к объему ядра является достаточно постоянной величиной. Наиболее известным и часто применяемым в практике является определение соотношения ядерного и цитоплазматического объемов, названное автором термина Р. Гертвигом кариоплазматическим отношением, в русскоязычной литературе называемое также ядерно-цитоплазматическим отношением (далее - ЯЦО). Этот динамический микро-морфометрический показатель находится в зависимости как от размеров клетки, так и от величины клеточного ядра. Размер и форма клеточного ядра являются одним из часто используемых параметров в исследованиях отечественных и зарубежных авторов, не только как необходимые для расчета ЯЦО клетки в онтогенезе, дифференцировке, при патологических процессах, но и имеющие ценность сами по себе как таковые.

В дискуссиях высказываются две крайние точки зрения на ценность информации о форме, и особенно о размере ядра. Согласно первой точке зрения, морфометрия размеров и формы ядра клетки без измерения цитоплазмы с последующим вычислением ЯЦО не имеет никакого смысла, а полученные данные не несут значимой информации [16-17]. В то же время, сторонники второй точки зрения рассматривают клеточное ядро как лабильный и значимый индикатор морфофункционального состояния клетки, размер и форма которого меняются при нормальном старении [18-19], патологических состояниях [20-21], пролиферации, экспрессии генов и синтезе белков [23-24]. Измерения среднего размера ядер и их формы (площади поперечного сечения или объема), наблюдаемые в различных условиях, являются интегральным производным двух факторов. Во-первых, они могут быть связаны с истинной функциональной флуктуацией размеров ядер. Во-вторых, изменение средних размеров ядер клеток может происходить за счет полиплоидизации клеток, но классиками отечественной патологической анатомии – Струковым и Серовым указывается: «Размеры ядер и ядерных структур независимо от пloidии в значительной мере определяются функциональным состоянием клетки» (цит. по [25]). Однако, в последнее время, даже это положение подвергается ревизии.

**Цель исследования** – мета-анализ современной научной литературы, посвященной исследованию механизмов поддержания и изменения размеров и формы ядра клетки механизмов поддержания и изменения размеров, и формы ядра клетки.

**Материалы и методы исследования** заключались в поиске статей в базах данных РИНЦ, PubMed (MEDLINE) и иных базах данных и источников научной информации по следующим ключевым словам: ядро, форма ядра, цитоплазма, цитоскелет, эндоплазматический ретикулум, nucleus, nucleus shape, cytoplasm, cytoskeleton, endoplasmic reticulum. Полученные данные подвергались аналитическому исследованию на предмет форму-

лировок и объяснения существа механизмов поддержания и изменения размеров, формы ядра клетки.

### **Результаты исследования и об- суждение.**

*Механизмы поддержания и изменения размеров и формы клеточного ядра*

Давно известно, что размер ядра в целом масштабируется с размером клетки, а корреляции между ними наблюдаются у широкого диапазона видов и типов клеток. Клетки разных тканей многоклеточного животного могут иметь разное соотношение размера ядра к ее собственному размеру, но каждый тип клеток обычно ограничен достаточно узким диапазоном изменений. На размер ядра влияет целый ряд биологических процессов, в которых участвует клетка, и ее свойств, контроль размера ядра является результатом комбинации различных факторов, причем разные факторы проявляются в разных условиях [26-27]. Несмотря на то, что принято считать, что размер ядра и размер клетки обычно масштабируются в зависимости от содержания ДНК и пloidности, однако, именно размер клетки, а не прямое влияние содержания ДНК, по-видимому, является основным фактором, определяющим параметры ядра в большинстве физиологических условий. Jevtić и Levy обнаружили, что изменение содержания ДНК не приводило к изменению масштабирования между размером ядра и размером клетки у делящихся дрожжей [28]. Neumann и Nurse получили сведения, что несмотря на неизменное содержание ДНК, объем ядра увеличивается вместе с объемом клеток клеточной культуры HeLa [29]. Имеются данные, о том, что размер ядра уменьшается по мере снижения размеров клеток во время редуктивных делений [30], несмотря на то, что содержание ДНК остается постоянным. Таким образом, размеры ядра не связаны напрямую с содержанием в них ДНК.

*Цитоскелет*

Важным компонентом, участвующим в изменении размера и формы клеточного ядра, является цитоскелет, играющий активную роль в создании внешнего каркаса, позиционировании, а также в деформации ядра, однако при этом кон-

кретные действующие механизмы, вероятно, различаются и могут зависеть от подвижности клетки и внешних воздействий [31]. При делении клетки цитоскелет активно участвует в деформации и разрушении ядерной оболочки в начале этого процесса [32-33]; также он участвует в изменении формы ядра, например, при образовании пронуклеусов сперматозоидов [34-35]. В значительном количестве исследований [36-39] было показано, что перинуклеарные актиновые сети, состоящие из пучков актиновых филаментов, называемых трансмембранными актин-ассоциированными ядерными линиями (или актиновым колпачком, актиновой шапочкой), прикрепляющиеся непосредственно к ядру при помощи молекул, называемых линкерами ядра с цитоскелетом или LINC, вместе с их регуляторными белками в значительной мере контролируют форму ядра. Ведущая роль цитоскелета, в частности степени напряжения актомиозина, в изменении геометрии клеточного ядра также показана в исследовании Chen [40]. Одними из белков, принимающих участие в связи ядерной мембраны с актиновыми филаментами, являются несприны. Нокдаун Nesprin-2-Giant в культивируемых фибробластах и кератиноцитах человека приводит к двукратному увеличению размеров ядер этих клеток [41]. Также показана ведущая роль перинуклеарного актина и микротрубочек цитоплазмы в изменении пространственной архитектуры ядра, отраженного в его индексе формы и индексе положения [42].

*Комплекс ядерных пор*

Другим фактором, определяющим форму и размер ядра клетки, является комплекс ядерных пор (далее - NPC), каждая из которых построена из белков нуклеопоринов. NPC встроены в ядерную оболочку в местах слияния внутренней и внешней ядерных мембран, основной функцией их является регуляция обмена веществ между ядром клетки и цитоплазмой посредством взаимодействия с молекулами-переносчиками кариоферинов [19-20]. Нуклеопорины оказывают непосредственное влияние на форму и размер ядра клетки. Так, кариоферины NUP1 и NUP60 придают кривизну внутренней

ядерной мембране в норме как *in vitro* так *in vivo*, в определенных условиях вызывают и деформацию ядерной оболочки, участвуют в поддержании целостности NPC и их биогенезе. У *Xenopus Laevis* ядра, лишённые кариоферина Nup188, увеличиваются в размерах в несколько раз по сравнению с ядрами дикого типа, что обуславливается ускоренным проникновением интегральных мембранных белков через NPC, в норме ограничиваемого кариоферинном Nup188 [45-47]. С изменениями свойств и структуры нуклеопоринов связаны изменения размеров ядер и у других видов, в том числе и у человека [48-49].

#### *Ядерная мембрана*

Ядерная мембрана или кариолемма, фибриллярная сеть жесткой структуры, образованная белками-ламинидами, подстилает ядерную мембрану (находится под ядерной мембраной). Ламинины играют важную роль в широком спектре ядерных функций, включая организацию хроматина, экспрессию генов, репликацию и репарацию ДНК, передачу сигналов и механические свойства ядра [50-51]. Влияние хроматина на форму и размеры ядра до определенной меры осуществляется через ламинин-ассоциированные домены (далее - LAD), представляющие собой транскрипционно репрессированные домены, располагающиеся на ядерной оболочке [45]. Делеция гена ламинина В в эмбриональных стволовых клетках мышей приводит к уменьшению взаимодействия LAD и ядерной мембраны, что обуславливает деформацию ядра [46]. Доказано участие ламинина А и С в регуляции формы ядра [47-49]. Эта структура принимает также важное участие в организации и поддержании размеров и формы ядра у разных видов живых организмов, от дрожжей до человека [52-55]. Взаимосвязь между уровнем экспрессии ламинина и размерами ядра описана рядом исследователей [56-59]. Размер ядер млекопитающих также чувствителен к уровням экспрессии ламинина. У пациентов с ламининопатией обычно обнаруживаются ядра неправильной формы, что также указывает на роль ламининов в поддержании нормальной морфологии ядер [60-62]. Хроническая интоксикация мышей гризофульви-

ном приводит к снижению содержания в гепатоцитах ламинина В-типа, что вызывает серьезные изменения цитоскелета гепатоцитов, аналогичные тем, которые обнаруживаются при алкогольном гепатите у людей. В таких гепатоцитах отмечено нарушение и уменьшение сети кератиновых филаментов, появление телец Маллори-Денка [63]. Установлено, что ламинины агрегируются при окислительном повреждении печени, что наблюдается и в трансплантатах печени пациентов с алкогольным циррозом и сопровождается изменением формы и размера ядер гепатоцитов [64].

#### *Эндоплазматический ретикулум*

В настоящее время хорошо изучена роль эндоплазматического ретикулума (далее - ЭПР) в поддержании формы и размеров ядра, что было подробно охарактеризовано для *Xenopus Laevis* и дрожжевых клеток [65-68]. Взаимодействие ЭПР и ядерной мембраны обеспечивает сохранение относительно постоянных размеров ядра в интерфазе [69]. Примечательно, что достаточно часто при злокачественных новообразованиях изменяется уровень ретикуллона – структурного компонента ЭПР, что сопровождается изменением размеров и формы клеточного ядра в опухолевых клетках [70-72]. В отличие от других мембраносвязанных органелл, которым ЭПР поставляет липиды посредством везикулярного транспорта, ядерная мембрана является продолжением ЭПР, что позволяет осуществлять прямой транспорт липидов в ядро [73-74], воздействуя как на форму, так и на размер последнего. Несмотря на то, что внутренняя ядерная оболочка также метаболически активна [75], пока неясно, оказывают ли эти продукты обмена веществ в ней прямое влияние на форму или размер, однако, исключать этот фактор нельзя.

#### *Ядерно-цитоплазматический обмен и осмолярность*

Ядерно-цитоплазматический обмен участвует в регуляции размера ядра во многих системах. Изменения размера ядра, вероятно, вызываются объемным ядерно-цитоплазматическим транспортом, а не переносом какого-то одного фактора. Предполагается, что ядерно-цитоплазма-

тический транспорт и расширение ядерной оболочки имеют решающее значение для увеличения размера ядра в растущих клетках [76]. Нарушение экспорта ядерных белков приводит к увеличению размера ядра в клетках млекопитающих [77]. Ganguly et al. (2016) было высказано мнение о том, что изменение клеточного осмоса (перенос растворителя через полупроницаемую мембрану) влияет на размер ядра в хондроцитах крупного рогатого скота, что позволяет предположить, важную роль осмотического давления в изменении размера ядра [78]. Изменение осмолярности может влиять, как на размер, так и на форму ядра, но в физиологическом диапазоне эти сдвиги не влияют на изолированные ядра [79-80]. Последние исследования свидетельствуют в пользу того, что размер ядра клеток в значительной доле определяется осмотическим давлением, создаваемым цитозольными макромолекулами на ядерной мембране, и разностью поверхностных натяжений мембраны ядра и ЭПР [81], что согласуется с предыдущими экспериментальными исследованиями, показавшими, что эти макромолекулы и кариолемма играют центральную роль в регуляции размера ядра в клетках многоклеточных [82-88].

Таким образом, среди факторов, участвующих в поддержании размеров и формы клеточного ядра можно выделить следующие: цитоскелет, комплекс ядерных пор, ядерная мембрана, эндоплазматический ретикулум, ядерно-цитоплазматический обмен и осмолярность. Кроме злокачественных новообразований также многие другие болезни сопровождаются изменением размеров и формы ядра. У млекопитающих, в том числе и у человека, делеции или мутации мембранных белков – эмерина 177, ламининов А и С и других, наблюдающиеся при мышечной дистрофии, преждевременном старении, ламининопатиях [89-90], вызывают изменения морфологии ядра. Однако почти все без исключения эти факты изменения геометрии клеточного ядра носят в основном корреляционные, а не четко идентифицируемые причинные связи. Большая часть исследований, посвященных изучению изменений клеточ-

ного ядра, в настоящее время проводятся на таких организмах, как дрожжи, лягушки (*Xenopus Laevis*), рыбы (*Danio Rerio*), на опухолевых клетках, а также на гепатоцитах, которые являются одним из часто используемых объектов исследований *in vitro* и *in vivo*, в норме и измененных состояниях. Так, приобретение ядрами гепатоцитов неправильной формы рассматривается как показатель высокой интенсивности метаболизма [91]. Охарактеризовано увеличение размера клеток и ядер, наблюдаемое при экспозиции гепатоцитов мышей с белками семейства факторов транскрипции (с-Мус и других), которые регулируют рост и вступление в клеточный цикл [92]. Показано также, что при стрессе эндоплазматического ретикулаума, тесно связанного с патогенезом фиброза печени, белок Nogo-B (ретикулон 4В) может усиливать прогрессирование фиброза за счет подавления апоптоза гепатоцитов [93]. При дефиците N-гликаназы (Ngly1) – цитоплазматического пептида, участвующего в поддержании функционирования ЭПР, в печени мышей наблюдается аномальное увеличение размера ядер гепатоцитов и деструкция их формы. Установлено, что высокая степень жесткости цитоплазмы вызывает деформацию ядер клеток печени человека и крыс с циррозом печени. Отсоединение ядра от цитоскелета путем разрушения последнего или при дезорганизации белка, связывающего нуклеоскелет с внутренней и внешней ядерными мембранами – несприна 1, восстанавливает сферическую форму ядра [94].

**Заключение.** Обобщая вышеизложенное, необходимо отметить значительный прогресс в вопросе изучения причин и механизмов поддержания формы и размеров клеточного ядра. Не вызывает сомнений, что размер и форма ядра, являются отражением состояния клетки в норме, так и при патологических процессах, и позволяют судить об особенностях протекания тех или иных биологических событий в исследуемых органах. Можно с уверенностью утверждать о том, что количество ДНК в ядре не является фактором, определяющим его размеры и форму, но на ядерную морфологию могут влиять структура и модификация хроматина.

Можно считать доказанным, что ведущими факторами, определяющими размер и форму клеточного ядра, являются цитоскелет, комплекс ядерных пор, ядерная мембрана, эндоплазматический ретикулум, ядерно-цитоплазматический обмен и осмолярность. Дальнейшее изучение фак-

торов, влияющих на размер и форму ядра, установление взаимосвязи между его морфологией и процессами, происходящими на тканевом и клеточном уровне, обещает предоставить новые подходы к диагностике, профилактике и лечению ряда заболеваний.

## Литература References

- Goldman RD, Shumaker DK, Erdos MR, et al. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(24):8963-8968. DOI: 10.1073/pnas.0402943101
- Zink D, Fischer AH, Nickerson JA. Nuclear structure in cancer cells. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):677-687. DOI: 10.1038/nrc1430
- Katta SS, Smoyer CJ, Jaspersen SL. Destination: inner nuclear membrane. *Trends Cell Biol*. 2014;24(4):221-9. DOI: 10.1016/j.tcb.2013.10.006
- Veltri RV, Khan MA, Miller MC, et al. Ability to predict metastasis based on pathology findings and alterations in nuclear structure of normal-appearing and cancer peripheral zone epithelium in the prostate. *Clin Cancer Res*. 2004;10(10):3465-3473. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-03-0635
- Smoyer CJ, Jaspersen SL. Patrolling the nucleus: inner nuclear membrane-associated degradation. *Curr Genet*. 2019;65(5):1099-1106. DOI: 10.1007/s00294-019-00971-1
- Edens LJ, White KH, Jevtic P, et al. Nuclear size regulation: from single cells to development and disease. *Trends Cell Biol*. 2013;23(4):151-159. DOI: 10.1016/j.tcb.2012.11.004
- Köhler A, Hurt E. Gene regulation by nucleoporins and links to cancer. *Mol Cell*. 2010;38(1):6-15. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.01.040
- Simon DN, Rout MP. Cancer and the nuclear pore complex. *Adv Exp Med Biol*. 2014;773:285-307. DOI: 10.1007/978-1-4899-8032-8\_13
- Diehl BJ. Time-related changes in size of nuclei of pinealocytes in rats. *Cell Tissue Res*. 1981;218(2):427-438. DOI: 10.1007/BF00210355
- Weber P, Kula-Eversole E, Pyza E. Circadian control of dendrite morphology in the visual system of *Drosophila melanogaster*. *PLoS One*. 2009;4(1):e4290. DOI: 10.1371/journal.pone.0004290
- Hagenauer MH, Perryman JL, Lee TM, Carskadon MA. Adolescent changes in the homeostatic and circadian regulation of sleep. *Dev Neurosci*. 2009;31(4):276-284. DOI: 10.1159/000216538
- Reinke H, Asher G. Liver size: Waning by day, Waxing by Night. *Hepatology*. 2018;67(1):441-443. DOI: 10.1002/hep.29506
- Górska-Andrzejak J, Keller A, Raabe T, et al. Structural daily rhythms in GFP-labelled neurons in the visual system of *Drosophila melanogaster*. *Photochem Photobiol Sci*. 2005;4(9):721-726. DOI: 10.1039/b417023g
- Slesareva EV, Arav VI, Khayrullin RM, Slesarev SM. Sutochnaya struktura morfofunktsional'noy organizatsii endokrinnoy tkani semennikov pri narushenii epifizarnoy regulatsii. *Morfologicheskie vedomosti*. 2009;(3-4):96-99. In Russian
- Trufakin VA, Shurlygina AV, Michurina SV. Limfoidnaya sistema-tsirkadiannaya vremennaya organizatsiya i desinhronoz. *Sibirsky nauchny meditsinsky zhurnal*. 2012;32(1):5-12. In Russian
- Walters AD, Bommakanti A, Cohen-Fix O. Shaping the nucleus: factors and forces. *J Cell Biochem*. 2012;113(9):2813-21. DOI: 10.1002/jcb.24178
- Webster MT, McCaffery JM, Cohen-Fix O. Vesicle trafficking maintains nuclear shape in *Saccharomyces cerevisiae* during membrane proliferation. *J Cell Biol*. 2010;131(6):1079-88. DOI: 10.1083/jcb.201006083
- Brandt A, Rohne G, Grosshans J. The farnesylated nuclear proteins KUGELKERN and LAMIN B promote aging-like phenotypes in *Drosophila* flies. *Aging Cell*. 2008;7(4):541-51. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00406.x
- Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*. 2006;312(5776):1059-63. DOI: 10.1126/science.1127168
- Eriksson M, Brown WT, Gordon LB et al. Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature*. 2003;423(6937):293-8. DOI: 10.1038/nature01629
- Capell BC, Collins FS. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nat Rev Genet*. 2006;7(12):940-52. DOI: 10.1038/nrg1906
- Versaev M, Groves T, Gabriele S. Spatial coordination between cell and nuclear shape within micropatterned endothelial cells. *Nat Commun*. 2012;14(3):671. DOI: 10.1038/ncomms1668
- Jain N, Iyer KV, Kumar A, Shivashankar GV. Cell geometric constraints induce modular gene-expression patterns via redistribution of HDAC3 regulated by actomyosin contractility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(28):11349-54. DOI: 10.1073/pnas.1300801110
- Thomas CH, Collier JH, Sfeir CS, Healy KE. Engineering gene expression and protein synthesis by modulation of nuclear shape. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(4):1972-7. DOI: 10.1073/pnas.032668799
- Strukov AI, Serov VV. Patologicheskaya anatomiya. 5-e izd. Moskva: Lit-terra, 2020. 880s. In Russian
- Kachi T, Banerji TK, Quay WB. Quantitative cytological analysis of functional changes in adrenomedullary chromaffin cells in normal, sham-operated, and pinealectomized rats in relation to time-of-day: II. Nuclear-cytoplasmic ratio, nuclear size, and pars granulosa of nucleolus. *J Pineal Res*. 1988;5(2):141-159. DOI: 10.1111/j.1600-079x.1988.tb00778.x
- Cantwell H, Dey G. Nuclear size and shape control [published online ahead of print, 2021 Nov 11]. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;S1084-9521(21)00276-7. DOI: 10.1016/j.semcdb.2021.10.013
- Jevtic P, Levy DL. Both Nuclear Size and DNA Amount Contribute to Midblastula Transition Timing in *Xenopus laevis*. *Sci Rep*. 2017;7(1):7908. DOI: 10.1038/s41598-017-08243-z
- Neumann FR, Nurse P. Nuclear size control in fission yeast. *J Cell Biol*. 2007;179(4):593-600. DOI: 10.1083/jcb.200708054
- Maeshima K, Iino H, Hihara S, et al. Nuclear pore formation but not nuclear growth is governed by cyclin-dependent kinases (Cdks) during interphase. *Nat Struct Mol Biol*. 2010;17(9):1065-1071. DOI: 10.1038/nsmb.1878
- Hara Y, Iwabuchi M, Ohsumi K, Kimura A. Intracellular DNA density affects chromosome condensation in metazoans. *Mol Biol Cell*. 2013;24(15):2442-2453. DOI: 10.1091/mbc.E13-01-0043
- Gundersen GG, Worman HJ. Nuclear positioning. *Cell*. 2013;152(6):1376-1389. DOI: 10.1016/j.cell.2013.02.031
- Ramdas NM, Shivashankar GV. Cytoskeletal control of nuclear morphology and chromatin organization. *J Mol Biol*. 2015;427(3):695-706. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.09.008
- Dantas M, Lima JT, Ferreira JG. Nucleus-Cytoskeleton Crosstalk During Mitotic Entry. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:649899. DOI: 10.3389/fcell.2021.649899

35. Schlaitz AL, Thompson J, Wong CC, et al. REEP3/4 ensure endoplasmic reticulum clearance from metaphase chromatin and proper nuclear envelope architecture. *Dev Cell*. 2013;26(3):315-323. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.06.016
36. Luxton GW, Gomes ER, Folker ES, et al. Linear arrays of nuclear envelope proteins harness retrograde actin flow for nuclear movement. *Science*. 2010;329(5994):956-9. DOI: 10.1126/science.1189072.
37. Khatau SB, Hale CM, Stewart-Hutchinson PJ, et al. A perinuclear actin cap regulates nuclear shape. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(45):19017-22. DOI: 10.1073/pnas.0908686106
38. Gay O, Gilquin B, Nakamura F, et al. RefilinB (FAM101B) targets filamin A to organize perinuclear actin networks and regulates nuclear shape. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(28):11464-9. DOI: 10.1073/pnas.1104211108
39. Crisp M, Liu Q, Roux K, et al. Coupling of the nucleus and cytoplasm: role of the LINC complex. *J Cell Biol*. 2006;172(1):41-53. DOI: 10.1083/jcb.200509124
40. Chen B, Co C, Ho CC. Cell shape dependent regulation of nuclear morphology. *Biomaterials*. 2015;67:129-36. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.07.017
41. Liike Y, Zaim H, Karakesisoglou I, et al. Nesprin-2 Giant (NUANCE) maintains nuclear envelope architecture and composition in skin. *J Cell Sci*. 2008;121(11):1887-98. DOI: 10.1242/jcs.019075
42. Ramdas NM, Shivashankar GV. Cytoskeletal control of nuclear morphology and chromatin organization. *J Mol Biol*. 2015;427(3):695-706. DOI: 10.1016/j.jmb.2014.09.008
43. Xue JZ, Woo EM, Postow L, et al. Chromatin-bound Xenopus Dppa2 shapes the nucleus by locally inhibiting microtubule assembly. *Dev Cell*. 2013;27(1):47-59. DOI: 10.1016/j.devcel.2013.08.002
44. Doye V, Hurt E. From nucleoporins to nuclear pore complexes. *Curr Opin Cell Biol*. 1997;9(3):401-411. DOI: 10.1016/s0955-0674(97)80014-2
45. Allen NP, Patel SS, Huang L, et al. Deciphering networks of protein interactions at the nuclear pore complex. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2002;1(12):930-946. DOI: 10.1074/mcp.T200012-MCP200
46. Mészáros N, Cibulka J, Mendiburo MJ, et al. Nuclear pore basket proteins are tethered to the nuclear envelope and can regulate membrane curvature. *Dev Cell*. 2015;33(3):285-298. DOI: 10.1016/j.devcel.2015.02.017
47. Beck M, Hurt E. The nuclear pore complex: understanding its function through structural insight. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18(2):73-89. DOI: 10.1038/nrm.2016.147
48. Jevtić P, Edens LJ, Vuković LD, Levy DL. Sizing and shaping the nucleus: mechanisms and significance. *Curr Opin Cell Biol*. 2014;28:16-27. DOI: 10.1016/j.cub.2014.01.003
49. Shen X, Yu L, Weir JW, Gorovsky MA. Linker histones are not essential and affect chromatin condensation in vivo. *Cell*. 1995;82(1):47-56. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90051-9
50. Dittmer TA, Misteli T. The lamin protein family. *Genome Biol*. 2011;12(5):222. DOI: 10.1186/gb-2011-12-5-222
51. Iwamoto M, Mori C, Kojidani T, et al. Two distinct repeat sequences of Nup98 nucleoporins characterize dual nuclei in the binucleated ciliate tetrahymena. *Curr Biol*. 2009;19(10):843-847. DOI: 10.1016/j.cub.2009.03.055
52. Jevtić P, Edens LJ, Li X, et al. Concentration-dependent Effects of Nuclear Lamins on Nuclear Size in Xenopus and Mammalian Cells. *J Biol Chem*. 2015;290(46):27557-27571. DOI: 10.1074/jbc.M115.673798
53. Shumaker DK, Lopez-Soler RI, Adam SA, et al. Functions and dysfunctions of the nuclear lamin Ig-fold domain in nuclear assembly, growth, and Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(43):15494-15499. DOI: 10.1073/pnas.0507612102
54. Dechat T, Pfelehaar K, Sengupta K, et al. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev*. 2008;22(7):832-853. DOI: 10.1101/gad.1652708
55. Gruenbaum Y, Margalit A, Goldman RD, et al. The nuclear lamina comes of age. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(1):21-31. DOI: 10.1038/nrm1550
56. Mukherjee RN, Chen P, Levy DL. Recent advances in understanding nuclear size and shape. *Nucleus*. 2016;7(2):167-186. DOI: 10.1080/19491034.2016.1162933
57. Stick R, Hausen P. Changes in the nuclear lamina composition during early development of *Xenopus laevis*. *Cell*. 1985;41(1):191-200. DOI: 10.1016/0092-8674(85)90073-x
58. Lehner CF, Stick R, Eppenberger HM, Nigg EA. Differential expression of nuclear lamin proteins during chicken development. *J Cell Biol*. 1987;105(1):577-587. DOI: 10.1083/jcb.105.1.577
59. Röber RA, Weber K, Osborn M. Differential timing of nuclear lamin A/C expression in the various organs of the mouse embryo and the young animal: a developmental study. *Development*. 1989;105(2):365-378.
60. Paradisi M, McClintock D, Boguslavsky RL, et al. Dermal fibroblasts in Hutchinson-Gilford progeria syndrome with the lamin A G608G mutation have dysmorphic nuclei and are hypersensitive to heat stress. *BMC Cell Biol*. 2005;6:27. DOI: 10.1186/1471-2121-6-27
61. Capell BC, Erdos MR, Madigan JP, et al. Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(36):12879-84. DOI: 10.1073/pnas.0506001102
62. Mallampalli MP, Huyer G, Bendale P, et al. Inhibiting farnesylation reverses the nuclear morphology defect in a HeLa cell model for Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(40):14416-21. DOI: 10.1073/pnas.0503712102
63. Kim S, Li Q, Dang CV, Lee LA. Induction of ribosomal genes and hepatocyte hypertrophy by adenovirus-mediated expression of c-Myc in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97(21):11198-11202. DOI: 10.1073/pnas.200372597
64. Zatloukal K, Denk H, Spurej G, Hutter H. Modulation of protein composition of nuclear lamina. Reduction of lamins B1 and B2 in livers of griseofulvin-treated mice. *Lab Invest*. 1992;66(5):589-597
65. Marín MP, Tomas M, Esteban-Pretel G, et al. Chronic ethanol exposure induces alterations in the nucleocytoplasmic transport in growing astrocytes. *J Neurochem*. 2008;106(4):1914-1928. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05514.x
66. Jevtić P, Levy DL. Nuclear size scaling during *Xenopus* early development contributes to midblastula transition timing. *Curr Biol*. 2015;25(1):45-52. DOI: 10.1016/j.cub.2014.10.051
67. Golden A, Liu J, Cohen-Fix O. Inactivation of the *C. elegans* lipin homolog leads to ER disorganization and to defects in the breakdown and reassembly of the nuclear envelope. *J Cell Sci*. 2009;122(Pt 12):1970-1978. DOI: 10.1242/jcs.044743
68. Campbell JL, Lorenz A, Witkin KL, et al. Yeast nuclear envelope subdomains with distinct abilities to resist membrane expansion. *Mol Biol Cell*. 2006;17(4):1768-1778. DOI: 10.1091/mbc.e05-09-0839
69. Edens LJ, Levy DL. cPKC regulates interphase nuclear size during *Xenopus* development. *J Cell Biol*. 2014;206(4):473-483. DOI: 10.1083/jcb.201406004
70. Björling E, Lindskog C, Oksvold P, et al. A web-based tool for in silico biomarker discovery based on tissue-specific protein profiles in normal and cancer tissues. *Mol Cell Proteomics*. 2008;7(5):825-844. DOI: 10.1074/mcp.M700411-MCP200
71. van de Velde HJ, Senden NH, Roskams TA, et al. NSP-encoded reticulons are neuroendocrine markers of a novel category in human lung cancer diagnosis. *Cancer Res*. 1994;54(17):4769-4776.
72. Senden N, Linnola I, Timmer E, et al. Neuroendocrine-specific protein (NSP)-reticulons as independent markers for non-small cell lung cancer with neuroendocrine differentiation. An in vitro histochemical study. *Histochem Cell Biol*. 1997;108(2):155-165. DOI: 10.1007/s004180050157



73. Hah J, Kim DH. Deciphering Nuclear Mechanobiology in Laminopathy. *Cells*. 2019;8(3):231. Published 2019 Mar 11. DOI: 10.3390/cells8030231
74. Bahmanyar S, Schlieker C. Lipid and protein dynamics that shape nuclear envelope identity. *Mol Biol Cell*. 2020;31(13):1315-1323. DOI: 10.1091/mbc.E18-10-0636
75. Barger SR, Penfield L, Bahmanyar S. Coupling lipid synthesis with nuclear envelope remodeling. *Trends Biochem Sci*. 2022;47(1):52-65. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.08.009
76. Romanauska A, Köhler A. The Inner Nuclear Membrane Is a Metabolically Active Territory that Generates Nuclear Lipid Droplets. *Cell*. 2018;174(3):700-715.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.05.047
77. Kume K, Cantwell H, Neumann FR, et al. A systematic genomic screen implicates nucleocytoplasmic transport and membrane growth in nuclear size control. *PLoS Genet*. 2017;13(5):e1006767. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006767
78. Ganguly A, Bhattacharjee C, Bhawe M, et al. Perturbation of nucleo-cytoplasmic transport affects size of nucleus and nucleolus in human cells. *FEBS Lett*. 2016;590(5):631-643. DOI: 10.1002/1873-3468.12077
79. Irianto J, Swift J, Martins RP, et al. Osmotic challenge drives rapid and reversible chromatin condensation in chondrocytes. *Biophys J*. 2013;104(4):759-769. DOI: 10.1016/j.bpj.2013.01.006
80. Guilak F, Tedrow JR, Burgkart R. Viscoelastic properties of the cell nucleus. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;269(3):781-786. DOI: 10.1006/bbrc.2000.2360
81. Finan JD, Guilak F. The effects of osmotic stress on the structure and function of the cell nucleus. *J Cell Biochem*. 2010;109(3):460-467. DOI: 10.1002/jcb.22437
82. Efremov AK, Hovan L, Yan J. Size of the cell nucleus and its effect on the chromatin structure in living cells. *bioRxiv*. 2021;2021.07.27.453925
83. Mukherjee RN, Chen P, Levy DL. Recent advances in understanding nuclear size and shape. *Nucleus*. 2016;7(2):167-186. DOI: 10.1080/19491034.2016.1162933
84. Dahl KN, Kahn SM, Wilson KL, Discher DE. The nuclear envelope lamina network has elasticity and a compressibility limit suggestive of a molecular shock absorber. *J Cell Sci*. 2004;117(Pt 20):4779-4786. DOI: 10.1242/jcs.01357
85. Finan JD, Chalut KJ, Wax A, Guilak F. Nonlinear osmotic properties of the cell nucleus. *Ann Biomed Eng*. 2009;37(3):477-491. DOI: 10.1007/s10439-008-9618-5
86. Newport JW, Wilson KL, Dunphy WG. A lamin-independent pathway for nuclear envelope assembly. *J Cell Biol*. 1990;111(6 Pt 1):2247-2259. DOI: 10.1083/jcb.111.6.2247
87. Yang L, Guan T, Gerace L. Lamin-binding fragment of LAP2 inhibits increase in nuclear volume during the cell cycle and progression into S phase. *J Cell Biol*. 1997;139(5):1077-1087. DOI: 10.1083/jcb.139.5.1077
88. Meng H, Andresen K, van Noort J. Quantitative analysis of single-molecule force spectroscopy on folded chromatin fibers. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(7):3578-3590. DOI: 10.1093/nar/gkv215
89. Thiam HR, Wong SL, Qiu R, et al. NETosis proceeds by cytoskeleton and endomembrane disassembly and PAD4-mediated chromatin decondensation and nuclear envelope rupture. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(13):7326-7337. DOI: 10.1073/pnas.1909546117
90. Scaffidi P, Misteli T. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science*. 2006;312(5776):1059-1063. DOI: 10.1126/science.1127168
91. Singla A, Griggs NW, Kwan R, et al. Lamin aggregation is an early sensor of porphyria-induced liver injury. *J Cell Sci*. 2013;126(Pt 14):3105-3112. DOI: 10.1242/jcs.123026
92. Tashiro K, Satoh A, Utsumi T, et al. Absence of Nogo-B (reticulon 4B) facilitates hepatic stellate cell apoptosis and diminishes hepatic fibrosis in mice. *Am J Pathol*. 2013;182:786-95
93. Fujihira H, Masahara-Negishi Y, Akimoto Y, et al. Liver-specific deletion of Ngly1 causes abnormal nuclear morphology and lipid metabolism under food stress. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(3):165588. DOI: 10.1016/j.bbadis.2019.165588
94. Guixé-Muntet S, Ortega-Ribera M, Wang C, et al. Nuclear deformation mediates liver cell mechanosensing in cirrhosis. *JHEP Rep*. 2020;2(5):100145. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100145

Автор заявляет об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

**Арешидзе Давид Александрович**, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией патологии клетки, Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына, Москва, Россия;  
e-mail: labcelpat@mail

The author declares that he have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**David A. Areshidze**, Candidate of Biological Sciences, Head of the Cell Pathology Department, Academician Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russia;  
e-mail: labcelpat@mail.ru