

Hücrelerde Sıvı-Sıvı Faz Ayırımı ile Oluşan Membransız Cisimcikler: Literatür Derlemesi

Membraneless Bodies of Cells Formed by Liquid-Liquid Phase Separation: Literature Review

 Dudu Gümüř  Gamze Bora

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Ökaryotik hücrelerde biyokimyasal süreçler organel adı verilen hücresel kompartmanlarda gerçekleşmektedir. Hücre içinde membranla çevrili organellerin yanı sıra membranla çevrelenmeyen yapılar da bulunmakta ve bu yapılar membransız cisimcikler olarak adlandırılmaktadır. Sıvı-sıvı faz ayırımı mekanizmasıyla oluşan bu cisimcikler, çekirdekte veya sitoplazmada oluşarak biyokimyasal süreçlerin hızlı ve verimli olarak gerçekleşmesini sağlamaktadır. Membransız cisimciklerde farklı hastalık gruplarında değişikliklerin saptanması nedeniyle, cisimciklerin yapı ve oluşumlarının anlaşılabilmesine yönelik araştırmalar son yıllarda hız kazanmıştır. Bu derlemede fizyolojik ve patolojik süreçlerde oluşan membransız cisimciklerin oluşum mekanizmaları, yapıları ve görevleri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sıvı-sıvı faz ayırımı, membransız cisimcikler, membransız organeller

ABSTRACT

Biochemical processes occur in cellular compartments, called organelles, in eukaryotic cells. In addition to membrane-enclosed organelles, non-membrane bound structures, namely membraneless bodies, are also found in cells. These bodies are formed in nucleus or cytoplasm by liquid-liquid phase separation mechanism and ensure that biochemical processes take place rapidly and efficiently. Since, alterations have been detected in membraneless bodies in different disease groups, investigations about the structure and formation of bodies have been accelerated in recent years. In this review, the mechanism of formation and structures of membraneless bodies were summarized in physiological and pathological states.

Keywords: Liquid-liquid phase separation, membraneless bodies, membraneless organelles

Kabul Tarihi: 30.03.2023

Correspondence: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-mail: gamzeb@hacettepe.edu.tr

Kocaeli Medical Journal



Kocaeli Medical Journal 2023 <https://kocaelimj.org>

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial International License.

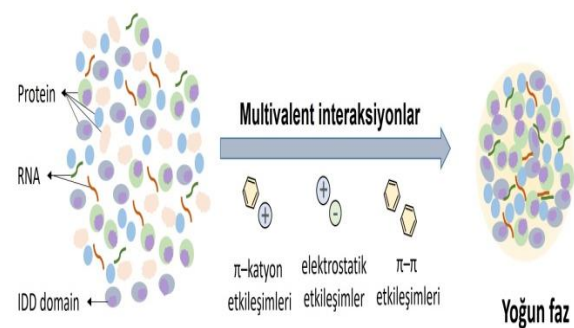
GİRİŞ

Membransız cisimcikler diğer adıyla membransız organeller, hücrelerin çekirdek ve sitoplazmasında bulunan yoğun, sıvı-benzeri formdaki zarla çevrili olmayan yapılardır. Bulundukları çevreden ayrı olmalarının yanı sıra çevreleriyle içerik alışverişi yaparak dinamik bir yapı sergilemektedirler. Membransız cisimciklerin çeşitli görevleri bulunmakla birlikte iki ortak işleve sahip oldukları düşünülmektedir. Bunlardan ilki biyokimyasal reaksiyonların belirli zaman ve yerde gerçekleşmesi için gerekli bileşenleri yoğun olarak içermek, diğeri ise yakın bölgelerinde gerçekleşen hücresel süreçlerde görevli protein ve RNA bileşenlerini depolamaktır (1-4). Cisimciklerde çoğunlukla RNA ile ilişki süreçler, örneğin *splicing*, mRNA depolanması, yıkımı vb. gerçekleşmektedir. Sıvı-sıvı faz ayırımı mekanizması ile oluşan membransız cisimcikler, bileşenlerinin bir araya geliş organizasyonuna göre düzenli küre şeklinde ya da düzensiz şekilli olabilmektedir. Bu derlemede, memeli hücrelerinde bulunan ve sıvı-sıvı faz ayırımı mekanizması ile oluşan membransız cisimciklerin oluşum mekanizmaları, yapıları ve görevleri özetlenmiştir. Literatür taraması, Pubmed veritabanında cisimcik isimlerinin ve membrane less organelles (MLO), nuclear body, cyt oplasmicbody, RNA granules, ribonucleoprotein (RNP) granules anahtar kelimelerinin kullanılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Araştırma makaleleri ve derlemelerden elde edilen bilgiler, cisimciklerin hücre içi yerleşimleri, fizyolojik ve patolojik koşullardaki oluşumlarına göre gruplandırılarak sunulmuştur.

1. Sıvı-sıvı faz ayırımı

Hücre içerisindeki zarlı organellerin çevresinde bulunan fosfolipit tabaka,organel bileşenlerinin bir arada bulunmasını böylece organelin işlevini verimli şekilde yerine getirmesini sağlamaktadır.Membransız cisimcikler zar yapısıyla çevrili olmamalarına rağmen, cisimcikleri oluşturan moleküller bir araya gelerek yoğun, sıvı formda bir yapı oluşturmakta; böylece biyokimyasal reaksiyonların belirli bir zaman ve bölgede, hızlı bir şekilde gerçekleşmesi sağlanmaktadır. Membransız cisimcikler protein ve RNA moleküllerinden oluşmakta olup bu moleküller sıvı-sıvı faz ayırımı mekanizması (liquid-liquid phase separation) ile bir araya gelmektedir.Böylece çevreden ayrılmış yoğun bir faz oluşmaktadır. Sıvı-sıvı faz ayırımını proteinlerin birden fazla interaksyon bölgesinin (multivalent interaksyon) olması indüklemektedir. Protein-protein interaksyonları, tersiyer yapıda bulunan düzenli formdaki domainlerle (örneğin, SH3), ayrıca stabil üç boyutlu yapı göstermeyen intrinsically

disordered domain (IDD) bölgeleriyle kurulabilmektedir. IDD bölgelerinin oranı proteinlere göre farklılık göstermekte olup bu bölgeler katlanma için gereken hidrofobik amino asitleri yeterli düzeyde içermemekte; özellikle polar ve yüklü amino asitler yapıda yer almaktadır. IDD içerisindeki 3-10 amino asitten oluşan short-linearmotif (SLiM), temel fonksiyonel bölge olup proteinlerin interaksyon yelpazesini genişletmektedir. Bu motifte gerçekleşen post-translasyonel modifikasyonlar da, proteinlerin interaksyonlarını arttırması nedeniyle faz ayırımının gerçekleşmesine ve cisimciklerin oluşumuna katkı sağlamaktadır. Dolayısıyla sıvı-sıvı faz ayırımının gerçekleşmesinde, konvansiyonel multivalent interaksyonlar (proteinler arasında, RNA'lar arasında ve protein-RNA arasında) ile birlikte IDD bölgeleri arasındaki zayıf etkileşimler (örneğin, π - π etkileşimleri, katyon-anyon etkileşimleri, dipol-dipol etkileşimleri, π -katyon etkileşimleri) rol oynamaktadır (5-9) (Şekil 1). Membransız cisimciklerin oluşumu esnasında bileşenlerin belirli bir toplanma düzenine sahip olup olmadığı halen tartışma konusudur. Önerilen mekanizmalardan biri, protein ve RNA'ların bağlayıcı bir iskele ihtiyacı olmaksızın rastgele veya birbirini izleyen şekilde bir noktada birleştikleridir. Diğer öneri ise IDD domaini olan bir proteinin veya bir RNA'nın yapı iskelesi görevi görerek diğer bileşenlerle interaksyona girdiği ve onları kendi üzerine çektiğidir. Literatürdeki çalışmalarda her iki mekanizma için de çeşitli cisimcik örnekleri bulunmaktadır(10). Bu şekilde çekirdek ve sitoplazmada oluşan membransız cisimciklerin şekilleri, boyutları ve sayıları farklılık göstermekte olup patolojik koşullarda değişebilmektedir.



Şekil 1. Sıvı-sıvı faz ayırımı mekanizmasının şematik gösterimi

2. Nükleer cisimcikler

Ökaryotik hücrelerde çekirdek içerisinde farklı sayı ve boyutlarda nükleer cisimcikler bulunmakta olup genellikle transkripsiyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadırlar (Şekil 2) (Tablo 1).



Cisimcik Adı	Çapı (µm)	Adet/hücre	Oluşumu Fizyolojik/Patolojik (F/P)	Şekli (küresel-düzenli/düzensiz)	Kaynaklar
Çekirdekçik	0,5 - 5 µm	1 - 4	F	küresel/düzenli	10
Cajal cisimciği	0,1 - 2 µm	< 10	F	küresel/düzenli	10
Gem	0,1 - 1 µm	2 - 6	F	küresel/düzenli	38
Nükleer benekler	0,8 – 1,8 µm	25 - 50	F	düzensiz şekilli	10
<i>Paraspeckles</i>	~ 0,5 µm	10 - 20	F	düzensiz şekilli	10
PML cisimciği	0,1 - 1 µm	5 - 30	F	küresel/düzenli	63
Histon lokus cisimciği	0,2 – 1,2 µm	2 - 4	F	küresel/düzenli	10
Polycomb cisimciği	0,3 – 1 µm	12 - 16	F	küresel/düzenli	97
Nükleer stres cisimciği	0,3 - 3 µm	2 - 10	P	düzensiz şekilli	10
<i>Perinucleolar compartment</i>	0,2 - 4 µm	1 - 4	P	düzensiz şekilli	95, 96
Sam68 cisimciği	0,6 - 1 µm	2-5	F	düzensiz şekilli	97
53BP1 cisimciği	2 – 3 µm	~2	F	düzensiz şekilli	102
<i>Clastosome</i>	0,2 – 1,2 µm	< 3	P	düzensiz şekilli	97
<i>Cleavage cisimciği</i>	0,2 - 1 µm	1 - 4	F	küresel/düzenli	97
OPT domain	1 – 1,5 µm	1 - 3	F	küresel/düzenli	97
SUMO cisimciği	1 - 3 µm	1 - 3	F	düzensiz şekilli	97

2.1.Çekirdekçik (Nucleolus): Membransız cisimciklerin en büyüğüdür. Çekirdekçiğin boyutu hücre tipine bağlı olarak değişkenlik göstermekle birlikte 0,5-5 µm çapında ve çekirdeğin yaklaşık %25'ini kaplayan hacimdedir. Hücre çekirdeğinde genellikle 1 adet çekirdekçik bulunmakta, ancak hücrenin işlevine göre daha fazla sayıda saptanabilmektedir (10). Çekirdekçik içeriğinin büyük bir kısmı proteinlerden, kalan kısmı ise kodlanmayan RNA'lardan oluşmaktadır(11). Ayrıca, akrosentrik kromozomların (13,14,15,21 ve 22. kromozomlar) kısa kolunda yerleşen ribozomal RNA gen dizilerini (rDNA) içermekte olup, bu bölgeler “çekirdekçik organizatör bölgeleri” (NOR) olarak adlandırılmaktadır (12-14). Çekirdekçik, rRNA'ların transkripsiyonu, işlenmesi ve ribozom alt birimlerinin biyogenezinde görev almakta; ayrıca ribonükleoprotein (RNP) kompleks bileşenlerinin bir araya gelmesi ve bazı nükleer proteinlerin post-translasyonel modifikasyonları (örneğin, sumoylasyon ve fosforilasyon) çekirdekçikte gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, bir transkripsiyon faktörü olan p53'ün post-translasyonel modifikasyonları da çekirdekçikte düzenlenmekte, bu sayede stres koşullarına cevapta rol oynamaktadır (15-20). Bu işlevler, çekirdekçiğin içerisinde yoğunluğa göre farklılık gösteren 3 bölgede gerçekleşmektedir. rDNA'ların bulunduğu kısım “fibriller bölge”, öncül rRNA'ların işlendiği kısım “yoğun fibrillar bölge” ve ribozom alt birim bileşenleri olan rRNA ve proteinlerin bir araya getirildiği kısım ise “granüler bölge” olarak adlandırılmaktadır (21). Çekirdekçiğin yapısı ve/veya işlevinde, kanser, viral enfeksiyonlar ve nörodejeneratif hastalıklar gibi farklı hastalık gruplarında bozulmalar saptanmıştır (22-24). Örneğin, meme ve kolon kanseri dahil birçok tümörde, çekirdekçiğin aşırı büyüdüğü (hipertrofi) ve işlevinin arttığı saptanmıştır. Nörodejeneratif hastalıklardan Parkinson hastalarından elde edilen beyin doku örneklerinde ise dopaminerjik nöronlarda çekirdekçik bütünlüğünün bozulduğu gösterilmiştir (24,25).

2.2. Cajal cisimciği (Cajal body): Çekirdekçiğe yakın şekilde konumlanan Cajal cisimcikleri bazı hücre tiplerinde (örneğin, nöron, embriyonik hücreler) bulunan, 0,2–2 µm çapında yuvarlak şekilli yapılardır. İçeriğinde yoğun olarak coilin ve fibrillar proteinlerini bulunduran bu yapılar, küçük nükleer ribonükleoproteinlerin (snRNP) biyogenezinden sorumludur (26,27). Kısaca, çekirdek içerisinde sentezlenen küçük nükleer RNA'lar (snRNA) sitoplazmaya geçerek proteinlerle birleşmekte ve snRNP kompleksini oluşturmaktadır. snRNP kompleksi tekrar çekirdeğe geçerek Cajal cisimciğinde modifikasyona (örneğin, ribozometilasyonu, psödouridilasyon) uğramakta, bu sayede olgunlaşmaktadır. Fonksiyonel hale gelen snRNP'ler

önce nükleer beneklere (nuclear speckles) ve sonra spliceosome'a iletilerek öncül RNA işlenmesinde rol oynamaktadır (28). Cajal cisimciğinin görevleri arasında küçük nükleolar ribonükleoprotein (snoRNP), histon mRNA ve rRNA işlenmesi de bulunmakta olup işlevlerini yerine getirmesini sağlayan bileşenlerden biri Cajal cisimciğine özgü olan küçük Cajal cisimciği-spesifik RNA'lardır (scaRNA)(29-32). Cajal cisimciğinin telomeraz RNP birleştirilmesi ve olgunlaşması sürecinde; dolayısıyla da telomer uzunluğu homeostazı'nın sağlanmasında da rol oynadığı düşünülmektedir(33,34). Cajal cisimciğinin sayısındaki azalma ve yapısal bozulmalar bazı nörodejeneratif hastalıkların erken dönemlerinde saptanmıştır(35,36). Nadir nörodejeneratif hastalıklardan olan Spinal müsküler atrofi (SMA)'de eksikliği bulunan survival of motor neuron (SMN) proteininin, coilin protein ile doğrudan etkileştiği saptanmıştır. SMA hastasına ait omurilik dokusu örneklerinde, Cajal cisimcik içeren motor nöron sayısının ve nöronlardaki ortalama cisimcik sayısının azaldığı bildirilmiştir(37).

2.3. Gem (Gemini of Cajal body): Cajal cisimciği ile yakın veya iç içe yerleşim gösterdiği ve görünümü Cajal cisimciği ile aynı olduğu için bu şekilde adlandırılmıştır (38). İşlevi tam olarak bilinmemekle birlikte snRNP biyogenezinde Cajal cisimciği ile birlikte görev aldığı düşünülmektedir. Ancak Cajal cisimciğinin aksine içeriğinde coilin proteini ve snRNP'ler bulunmamaktadır. Bileşenlerinin sayısı Cajal cisimciğine göre sınırlı olup en önemli bileşeni SMN proteindir (26,39). SMN, diğer Gemin grubu proteinlerle birleşerek heterometrik yapıdaki SMN kompleksini oluşturmaktadır. SMN geninde çoğunlukla delesyon tipi mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkan SMA hastalığında, hastaların fibroblast hücrelerinde, hastalık ciddiyeti ile korele bir şekilde Gem sayısında azalma saptanmaktadır (40). SMA'nın tedavisine yönelik gerçekleştirilen çalışmalarda, Gem sayısındaki artış takip edilmektedir (41,42).

2.4. Nükleer benekler (Nuclear speckles): İnterkromatin boşlukta bulunan, 0,8–1,8 µm çapında ve düzensiz şekilli yoğun protein kümeleridir. “İnterkromatin granül ” veya “splicing faktör kompartmanları” olarak da adlandırılmaktadır. Öncül RNA işlenmesinde rol oynayan snRNP ve serin-arjinin proteinleri (SR) gibi splicing faktörlerinin post-translasyonel modifikasyonlarının sağlanması ve depolanmasından sorumludur (43). Ayrıca, RNA'nın 3' ucunun işlenmesinde ve mRNA'nın sitoplazmaya transportunda da rolü vardır. Nükleer beneklerin aktif genlerin çevresinde lokalize olmaları, ayrıca RNA polimeraz II'nin alt birimlerini, transkripsiyon faktörlerini ve uzama kompleksi üyelerini içermelerinden dolayı transkripsiyonun regülasyonunda da görev aldıkları düşünülmektedir

(43,44). Trinükleotid tekrar hastalıklarından Huntington hastalığı ve SCA tip 1,3, ve 7'de splicing hataları sonucunda oluşan ve CAG tekrar dizileri içeren ATXN3 ve HTT mutant RNA'larının nükleer beneklerde lokalize olduğu saptanmıştır (45,46). Ayrıca over, akciğer, tiroid ve birçok farklı tip kanser hücrelerinde, nükleer benek yapısında bulunan ve alternatif splicing'deveya poliadenilasyondagörevli proteinlerin (örneğin, SR proteinleri) hatalı ekspresyonu; buna bağlı olarak da beneklerde morfolojik hatalar olduğu bildirilmiştir (46, 47).

2.5. Paraspeckle: İnterkromatin boşlukta yer alan bir diğer ribonükleoprotein cisimcikleri paraspeckle' lar dır. Nükleer beneklerden daha küçük boyutta; 0,5–1 µm çapında ve daha az sayıda bulunan yuvarlak şekilli yapılardır (48). İçeriğinde uzun kodlanmayan RNA (lncRNA)'lardan biri olan Nuclear Paraspeckle Assembly Transcript 1 (NEAT1) bulunmakta olup diğer proteinlerin bağlanabileceği bir iskelet görevi görmektedir (49-52). Bu cisimciğin görevi tam olarak bilinmemekle beraber gen ekspresyonunun düzenlenmesinde, miRNA işlenmesinde ve mRNA lokalizasyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (53-55). Paraspeckle düzenlenmesinde deki hatalarla, kanser ve nörodejeneratif hastalıklar arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Yapılan araştırmalarda özellikle apoptoz mekanizmasında rolü olan NEAT1'in ekspresyonundaki değişimler üzerinde durulmaktadır. Kronik myeloid lösemi (KML), T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL) gibi farklı lösemi hücre hatları ile yapılan çalışmalarda NEAT1 ekspresyon seviyesinde azalma saptanmıştır. Ayrıca KML hasta hücrelerinde paraspeckle oluşumunda azalma gözlemlenmiştir (56). Viral enfeksiyonlarda NEAT1'in ifadesinde artış saptanmış olması nedeniyle ise anti-viral cevapta da rolü olabileceği bildirilmiştir (57-60).

2.6. Promyelositik lösemi cisimciği (Promyelocytic Leukemia body / PML body): Memeli hücrelerinin büyük bir kısmında bulunan PML cisimcikleri, 0,1-1 µm çapında küreler şeklinde görülmektedir (61). İlk defa akut promyelositik lösemide organizasyon bozukluğunun farkedilmesiyle keşfedilen ve bir tümör baskılayıcı protein olan PML proteini, bu cisimciklerin kabuk kısmını organize etmektedir (62). PML cisimciklerinin birçok hücresel süreçte görevi olduğu bilinmektedir. İçeriğinde bulunan histon-ilişkili ve heterokromatin oluşumunu sağlayan faktörler sayesinde kromatin regülasyonunu sağlamaktadır (63). Transkripsiyonu baskılayıcı rolünün yanı sıra, aktif olarak transkripsiyonun gerçekleştiği bölgelerde de yerleşim göstermektedir (64-66). Ayrıca PML cisimciklerinde özellikle sumolasyon olmak üzere farklı tipte post-translasyonel modifikasyonlar (örneğin, asetilasyon, fosforilasyon vb) gerçekleşmektedir. DNA hasarı cevabında, p53 ile olan etkileşimi nedeniyle apoptoz sinyal yollarının

düzenlenmesinde ve hücre yaşlanmasında rol oynadığı bildirilmiştir (67). Görevleri nedeniyle PML cisimciğinin tümörogeneizde rolü olabileceği düşünülmekte olup halen araştırılmaktadır. Trinükleotid tekrar hastalıklarından olan SCA tip 2, 3 ve 7'de hasta beyin örnekleri ile yapılan çalışmalarda, PML cisimcikleriyle bu hastalıklara neden olan mutant proteinlerin (ataxin 2,3 ve 7) oluşturduğu nöronal inklüzyonların eş yerleşimi saptanmış; hatalı proteinlerin PML cisimciklerinin yapısını bozduğu düşünülmüştür (68,69).

2.7. Histon lokus cisimciği (Histonelocus body): 1 ve 6. kromozomda bulunan histon genleri bölgesinde yerleşim gösteren cisimciklerdir. Histon m RNA'larının biyosentezinden (transkripsiyonu ve 3' ucu işlenmesi) ve sitoplazma ya transportundan sorumludur (70-73). Cajal cisimciği ile çok yakın konumlanan ve bazen iç içe geçen bu cisimcikler içerisinde de, Cajal cisimciğinde yerleşim gösteren coilin proteini bulunmaktadır. Bu nedenle histon lokus cisimciğini ayırt etmek için histon transkripsiyonunda görevli NPAT proteini belirteç olarak kullanılmaktadır (70). Histon genlerinin transkripsiyonunun hücre döngüsüne bağlı olarak gerçekleşmesi nedeniyle, histon lokus cisimciği fonksiyonlarında meydana gelen hatalar genom stabilite kaybına ve kanser gibi patolojik durumlara neden olabilmektedir. Ayrıca bileşenlerinin yıkımı sonucunda S fazında hücre döngüsünün durduğu gösterilmiştir (74).

2.8. Polycomb cisimciği (Polycomb group proteins body / PcG body): Temel bileşeni olan Polycomb grubu proteinlerden dolayı bu isimle adlandırılmış olan yapılardır. Evrimsel süreçte korunmuş olan Polycomb proteinleri hedef genlerin transkripsiyonunu baskılamaktadır (75-77). Embriyogenez aşamasında homeotik genlerin regülasyonunda önemli rol oynayan bu proteinler ayrıca hücre döngüsü, hücre yaşlanması, X-inaktivasyonu ve kök hücre farklılaşması gibi farklı hücresel süreçlerde görev alan genlerin ifadelerinin de baskılanmasını sağlamaktadır (78-82). Polycomb cisimciği, Polycomb-grubu proteinlerinin yer aldığı 2 multiprotein kompleksinden oluşmaktadır (83). Polycomb baskılayıcı kompleks 2 (PRC2), histon 3 lizin 27 metilasyonunu gerçekleştirerek gen ifadesinin sessizleştirilmesini; Polycomb baskılayıcı kompleks 1 (PRC1) ise bu durumun devamlılığını sağlamakla görevlidir (84-87). Polycomb proteinleri ve komplekslerinin disregülasyonunun hastalıklarla ilişkisi araştırılmakta ve en çok kanser üzerine çalışmalar yürütülmektedir. Foliküler lenfoma, osteosarkom, akut lenfoblastik lösemi gibi farklı kanser türlerinde PcG cisimciği bileşenlerini kodlayan genlerin birçoğunda (örneğin CBX7, PHC3, ASXL2 ve BMI1) ekspresyon artışı, heterozigotluk kaybı, kromozomal trans lokasyon ve yanlış anlamlı mutasyonlar görülmektedir. B hücreli lenfoma ve foliküler lenfoma'da ise PRC2 kompleksi bileşeni olan

EZH2'de meydana gelen mutasyonlar sonucunda EZH2'nin metiltransferaz fonksiyonunun bozulduğu; dolayısıyla epigenetik disregülasyona neden olduğu bildirilmiştir (88).

2.9. Nükleer stres cisimciği (Nuclear stress body):

Isı şoku, UV radyasyon ve kimyasal toksisite koşullarında 9. kromozomun q12 bölgesi üzerinde oluşmaktadır. Stres durumunda heatshock transcription factor 1 (HSF1) proteini bu bölgedeki ardışık tekrar dizilerine (satellit III) bağlanmakta ve nükleer stres cisimciğinin oluşumunu tetiklemektedir. Böylece bu bölgenin transkripsiyonunu sağlayarak hücrelerdeki gen ekspresyonunun yeniden programlanmasını düzenlediği düşünülmektedir (89-91). Strese tepki olarak hızlı ve geçici olarak oluşmakta, gen ekspresyonun ve kromozomun yeniden düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Ayrıca, splicing'de görevli bazı faktörler bu cisimcik içerisinde toplanmakta olup splicing'in kontrolü sağlanmaktadır (91). Nükleer stres cisimcikleri stres koşulu ortadan kalktıktan sonra dağılmaktadır. Ancak bazı nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde, hatalı proteinlerin cisimcik bileşenleri ile interaksyona girerek dağılımlarını engellediği ve inklüzyona dönüşerek hücreye kronik stres oluşturduğu gösterilmiştir. Hücresel stres durumunda nükleer stres cisimciklerinde biriken proteinlerden birisi RNA bağlayıcı protein 45 (RBM45)'dir. Bazal koşullarda çekirdek içerisinde dağılık olarak bulunan RBM45'in, amyotrofik lateral skleroz (ALS), Alzheimer hastalığı ve frontotemporal lobar dejenerasyonda (FTLD) hippokampal dentat gyrus bölgesindeki nöronlarda inklüzyonları saptanmıştır (91,92).

2.10. Perinucleolar Compartment (PNC):

Çekirdekçiğe bitişik şekilde konumlanmış olan ancak çekirdekçikten bağımsız bir içeriğe sahip olan dinamik cisimciklerdir (93). Boyutları 0,25-4 µm aralığında, düzensiz şekilli yapılar olup hücre başına bir veya daha çok sayıda bulunabilmektedir (93,94). İçeriğinde bazı RNA Polimeraz III transkriptleri (örneğin, Alu RNA ve RNase P RNA) ile birlikte farklı hücresel süreçlerde görev alan RNA-bağlayıcı proteinler (örneğin, splicing, poliadenilasyon faktörleri) bulunmaktadır (95). PNC ilk olarak kanser hücrelerinde saptanmış olup daha sonra sağlıklı hücrelerde de çok düşük oranda bulunduğu gösterilmiştir. Bu nedenle PNC prevelansının (en az 1 tane PNC bulunduran hücre yüzdesi) malignite için prognostik bir belirteç olabileceği düşünülmektedir. Özellikle solid tümörlerden kurulan hücre kültürlerinde prevelansı yüksek bulunan PNC'nin, metastatik kapasite ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Meme kanseri modeli ile gerçekleştirilen hücre kültürü çalışmalarında, anti-metastatik protein olan meme kanseri metastaz baskılayıcı 1 (BRMS1) proteini ekspresyon artışı ile PNC prevelansının azaldığı gösterilmiştir (93,96).

2.11. Sam68 Cisimciği (Sam68 body/SNB): Temel bileşeni olan SRC associated in mitosis of 68 kDa (Sam68) proteininden dolayı bu isim verilmiştir. Henüz fonksiyonları tam olarak anlaşılamamış olsa da kodlanmayan RNA bağlayıcı bir protein olan Sam68'in, ekzon birleşme bölgelerine bağlandığı ve öncül mRNA'ların alternatif splicing'ini düzenlediği bildirilmiştir (97,98). Sam 68 cisimciğinin kanser hücrelerinde alternatif splicing'i gerçekleştirerek RNA işlenmesinde değişikliklere sebep olduğu düşünülmektedir. Ayrıca nörodejeneratif hastalıklardan Frajil X tremor ataksi sendromu (FXTAS) ve SMA'da alternatif splicing regülasyonunda rolü olduğu düşünülmektedir. Sam68'in, SMA hastalığının ciddiyetini modifiye eden SMN2 geninin öncül mRNA'sına bağlanarak 7. Ekzonun dahil edilmesini baskıladığı ve böylece SMN2 splicing'inin regüle ettiği gösterilmiştir (99).

2.12. 53BP1 Nükleer Cisimciği (53BP1 nuclear body): DNA tamirinde görevli 53 binding protein 1 (53BP1) proteini bulundurmasından dolayı bu isim verilmiştir. DNA hasar bölgelerinde oluşan 2-3 µm çapında büyük yapılar (100). Replikasyon sırasında DNA'da hasar meydana gelmesi durumunda oluşumu tetiklenmektedir (101,102). DNA tamir proteinlerini içeren bu cisimciklerin, DNA çift zincir hasar tamiri mekanizmasını düzenlediği ve hasar durumunda açıkta kalan uçların nükleolitik kesimini baskılayarak DNA'yı koruduğu rapor edilmiştir (103-105).

2.13. Yetim Nükleer Cisimcikler (Orphan nuclear bodies): Henüz fonksiyonları ve bileşenleri tam olarak tanımlanmamış olan nükleer cisimciklerdir (97).

I. Clastosome: Ozmotik basınç altında veya proteolitik aktivitenin arttığı koşullarda oluşan halka şeklindeki cisimciklerdir. İçeriğinde ubiquitinlenmiş proteinler, 20S ve 19S proteozom alt birimleri bulunmaktadır. Clastosome'un, tüm hücre tiplerinde saptanmaması nedeniyle proteozom fonksiyonu için elzem olmadığı düşünülmektedir (97,106).

II. Cleavage Body: İçeriğinde öncül mRNA'ların 3' uç kesimini sağlayan CstF 64 kDa ve CPSF 100 kDa faktörleri ayrıca RNA helikaz olan DDX1 (DEAD box protein) proteini yoğun olarak bulunmaktadır. Bu cisimciklerin sayısı hücre başına dört kadar çıkabilirken çapı 0,2-1 µm aralığındadır. Çoğunlukla hücre döngüsünün S fazında saptanmaktadır (97,107,108).

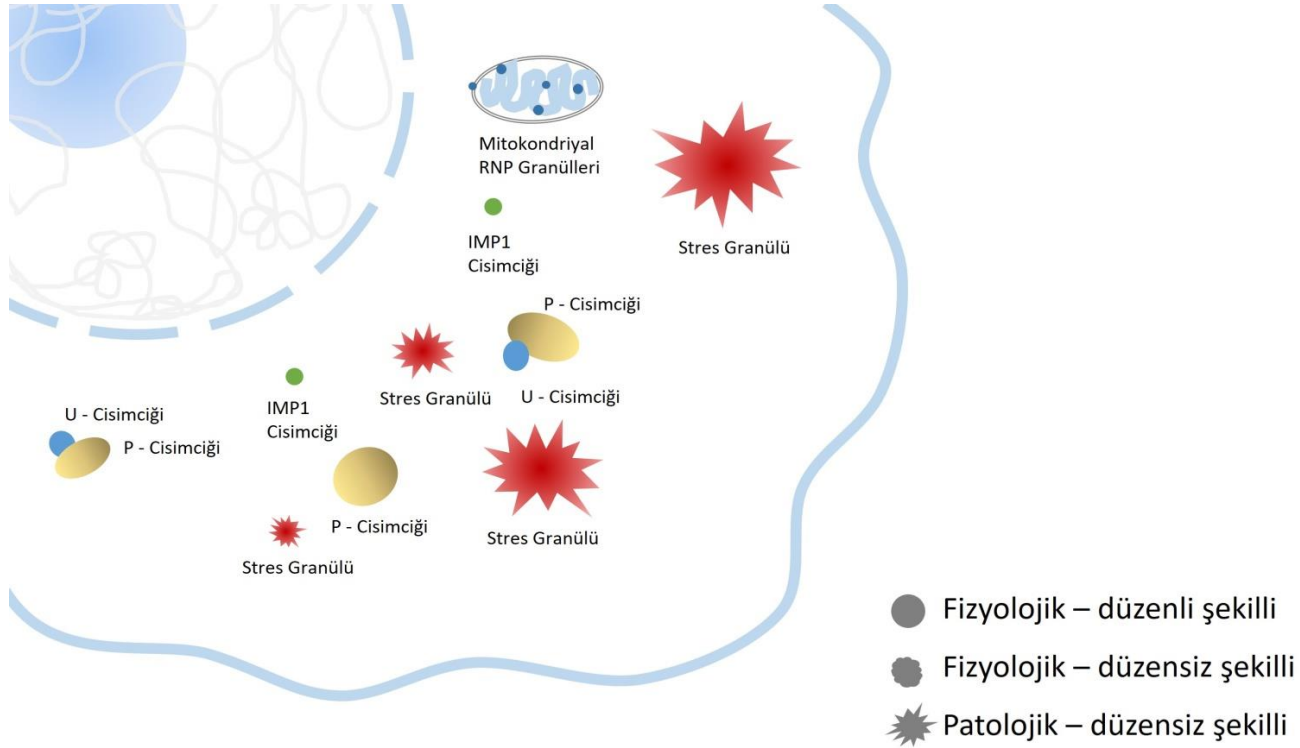
III. OPT Domain: Transkripsiyon faktörleri olan Oct1 ve PTF, ayrıca RNA Polimeraz II ve III transkriptlerini içeren, 1-1,5 µm çapındaki nükleer yapılar (109). Genelde çekirdekçiğe yakın şekilde konumlanmakta olup çoğunlukla hücre döngüsünün geç G1 evresinde görülmektedir (97).

IV. SUMO body: Sumolasyonda görevli olan small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1) ve SUMO-konjüge enzim Ubc9'u içermektedir. Bu cisimcikte,

SUMO-1'in hedef transkripsiyon faktörleri olan cAMP response element binding protein (pCREB), CREB-binding protein (CBP) ve c-Jun proteinleri saptanmış, bu nedenle transkripsiyonun düzenlenmesinde de rol oynadığı düşünülmüştür (97,110).

3. Sitoplazmik Cisimcikler

Hücrelerin sitoplazmasında da farklı boyut ve şekillerde membransız cisimcikler bulunmakta olup RNA'ların kalite kontrolünden, depolanmasından, korunmasından veya yıkımından sorumludurlar (Şekil 3) (Tablo 2).



Şekil 3: Sitoplazmada fizyolojik ve patolojik koşullarda oluşan cisimciklerin şematik gösterimi

Tablo 2: Sitoplazmik cisimciklerin genel özellikleri

Cisimcik Adı	Çapı (µm)	Adet/hücre	Oluşumu Fizyolojik/Patolojik (F/P)	Şekli (küresel-düzenli/düzensiz)	Kaynaklar
P cisimciği	0,1 - 1 µm	3 - 30	F	küresel/düzenli	117,149
U cisimciği	0,2 - 0,4 µm	1 - 15	F	küresel/düzenli	117
Stres granülleri	0,1 - 2 µm	> 30	P	düzensiz şekilli	115
Nöronal RNP granülleri	0,1 - 1 µm	> 20	F	küresel/düzenli	117
IMP1 (ZBP1) RNP granülleri	0,1 - 0,3 µm	?	F	küresel/düzenli	118
Cadherin-ilişkili RNP granülleri	?	?	F	küresel/düzenli	139
Mitokondriyal RNP granülleri	~ 0,1 µm	~20	F	küresel/düzenli	150,151
Sentriyolar satellitler	0,07 - 0,1 µm	?	F	küresel/düzenli	142
Kromatoid cisimciği	0,5 - 1 µm	1	F	küresel/düzenli	152
Balbani cisimciği	?	1 veya birkaç	F	küresel/düzenli	153
Intermitochondrial cement	0,1 - 0,5 µm	>1	F	düzensiz şekilli	154

3.1. P cisimciği (Processing body/P body): miRNA ile baskılanmış olan mRNA'ların yıkımını sağlayarak RNA interferans mekanizmasında rol oynamaktadır. İçeriğinde bu işlevi gerçekleştirmesini sağlayan decapping, deadenilasyon ve ekzoribonükleaz enzimleri bulunmaktadır(111-113). miRNA ile baskılanarak P-cisimciği içerisine alınmış olan bazı mRNA'ların daha sonra bu cisimciklerden ayrılarak translasyona uğradığı gösterilmiştir (114). Bu yüzden P-cisimciğinin görevlerinin mRNA yıkımı ile sınırlı olmadığı, mRNA depolama ve translasyon regülasyonunda da rol oynadığı düşünülmektedir. Boyutu 0,1-1 µm arasında olabilen P cisimciği hücre başına 30 kadar bulunabilmektedir. P cisimciğinin hastalıklarla olan ilişkisi üzerine sınırlı sayıda araştırma bulunmakta olup viral enfeksiyonlar sonucunda P cisimciği sayısında azalma olduğu saptanmıştır. Ayrıca bazı otoimmün hastalıklarda üretilen oto antikorların P cisimciği bileşenlerine karşı olduğu rapor edilmiştir (115).

3.2. U cisimciği (U body): Öncülm RNA splicing'i aşamasında görev alan üridince zengin U-snRNP içerdiği için bu isimle adlandırılmıştır (116). P-cisimciğine temas halinde yerleşim gösteren, düzenli küre şeklindeki yapılardır. P-cisimcikleri tek başına sitoplazmada bulunabilirken, U cisimcikleri P cisimciklerinden bağımsız bir oluşum göstermemektedir. Sayıları P cisimciklerinden daha az olup boyut olarak 0,2–0,4 µm arasındadır (117). U cisimciklerinin içeriğinde U-snRNP protein komplekslerinin, SMN proteininin ve SMN kompleksi elemanlarının bulunmasından dolayı; çekirdekte sentezlenen sn RNA'ların sitoplazmada işlenip ilişkili proteinlerle bir araya getirildiği bölge olabileceği düşünülmektedir. Sitoplazmada işlenmiş olan sn RNP'lerin tekrar çekirdek içerisine gönderilmeden önce bu yapılar içerisinde depolandığı bildirilmiştir (118,119).

3.3. Stres granülleri (Stress granules): Stres koşullarında (örneğin, yüksek ısı, hipoksi, viral enfeksiyon) hücrenin canlılığını devam ettirebilmesi ve stresin etkilerinin azaltılabilmesi için sitoplazmada hızlı ve geçici oluşumu gözlenen yapılardır (120,121). Stres durumunda hücre için önemli olan moleküllerin ve özellikle translasyonu durdurulmuş olan mRNA'ların saklanması, stres ortadan kalktığı durumda ise kullanıma hazır şekilde yeniden sitoplazmaya salınmasını sağlamaktadır (122). Bileşenleri arasında 40S ribozom alt birimi, baskılanmış mRNA'lar, translasyon başlatıcı faktörler ve RNA-bağlayıcı proteinler bulunmaktadır (123,124). Translasyonu durdurulmuş olan mRNA'ların daha sonraki adımına stres granülleri karar vermekte; translasyon devam edebilmekte, ya da P-cisimciğine taşınarak yıkımı gerçekleştirilmektedir(125,126). Stres granüllerinin viral enfeksiyon durumlarında, tümör hücrelerinde ve nörodejeneratif hastalıklarda

oluştukları saptanmıştır (127-130). Stres koşulunun ortadan kalkmasıyla birlikte dağılan bu yapıların kronik stres durumunda, örneğin nörodejeneratif hastalıklarda dağılmadığı ve içerisine hatalı proteinlerin yerleşmesiyle birlikte anormal stres granüllerine dönüştüğü düşünülmektedir(131).

3.4. Nörona IRNP granülleri (Neuronal RNP granules): Nöronlarda lokal mRNA translasyonuakzon ve dendritlerin gelişimi için oldukça önemlidir (132,133). Çekirdek içinde sentezlenen mRNA'ların translasyonun gerçekleşeceği bölgelere taşınmasını nöronal granüller sağlamaktadır. Bu granüllerin, içerdikleri RNA-bağlayıcı proteinlere göre "Staufen RNA granülleri" ve "Fragile X mental retardation protein (FMRP) RNA granülleri" olmak üzere 2 çeşidi vardır. mRNA'ların belirli zamanda ve bölgede bulunmasını sağlayan bu granüller içerisinde mRNA'lar baskılanarak taşınmaktadır. Yapılan araştırmalarda, nöronal RNP granüllerinin bileşen ve yapı olarak P cisimciklerine benzediği gösterilmiştir (134-137). Nöronal RNP granülleri içerisinde baskılanmış olan mRNA'ların, P cisimciğine iletilerek degrade edildiği bildirilmiştir. Ayrıca nöronal granüllerle P cisimcikleri arasında mRNA, miRNA ve protein alışverişi yapıldığı da saptanmıştır(117).

3.5. IMP1 (ZBP1) RNA granülleri (IMP1 (ZBP1) granules): Memeli nöronlarında oluşan bu cisimciğin temel proteini insulin-likegrowthfactor 2 mRNA-binding protein 1(IMP1)'dir. İçeriğinde beta-aktin mRNA'sının yerleşiminin düzenlenmesinde görevli IMP1 proteini ile birlikte 40 S ribozom alt birimi, polyA-bağlayıcı proteinler, hnRNP ve mRNA'lar bulunmaktadır (137,138). Bu granüllerin içeriğinde 60S ribozom alt birimi ve translasyonda görevli bazı başlatma faktörlerinin bulunmaması nedeniyle translasyonda görev almadığı ancak yolak-bağımlı gen ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (118).

3.6. Cadherin-ilişkili RNA granülleri (Cadherin-associated RNA granules): Epitel hücreleri arasındaki adheren bağlantı bölgelerinde (zonula adherens) yerleşen küresel yapılardır (139). Cadherin kompleksleri olarak da adlandırılan bu granüller RNA-induced silencing complex (RISC) ve çeşitli sinyal yolları ile ilişkili mRNA'lar ile etkileşim halindedir. Bu sayede epitel hücreleri arasındaki iletişim ve bağlantı bölgelerindeki bütünlüğün sağlanmasında rol oynadıkları düşünülmektedir (118,139).

3.7. Mitokondriyal RNA granülleri (Mitochondrial RNA granules): Mitokondriyal matriks içerisinde yer alan ve mitokondriyal genlerin ekspresyonuna etkisi olan dinamik cisimciklerdir. İçeriğindeki proteinlere ve yerleşimlerine göre farklı rolleri üstlendikleri düşünülse de genel fonksiyonlarının RNA işlenmesi, modifikasyonları, yıkımı ve mitokondriyal ribozomların birleştirilmesi olduğu bildirilmiştir(118,140).

3.8. Sentriyolar satellitler (Centriolar satellites):

Sentrozomun membran sız cisimcikler grubunda yer alıp almadığı bir tartışma konusudur. Ancak sentrozomun çevresinde oluşan sentriyolar satellitler membransız cisimciklerden biridir (141,142). Boyutları 70-100 nm arasında olan bu yapılar, protein komplekslerinin bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. Yerleşimleri hücre tiplerine göre farklılık gösterebilmekte; sentrozom dışında, çekirdeğin etrafında ya da sitoplazmaya dağılmış halde bulunabilmektedir. Yerleşimlerindeki heterojenlik, hücre tipine özgü işlevleri olduğunu düşündürmekte olup işlevleri halen araştırılmaktadır. İçerisinde sentrozom ve sil biyogenezinde rol oynayan proteinlerin bulunduğu ve siliyogeneze destekleyici bir rolünün olduğu bilinmektedir (142,143).

3.9. Germ hücresi RNAGranülleri (RNA granules in germ cells/Germinal granules): Eşeyli üreyen birçok organizmanın üreme hücrelerinde bulunan ve ortak fonksiyon olarak üreme hücresinin gelişim sürecinde erken translasyonu önleyen yapılardır. İçeriklerinde genel olarak baskılanmış olan öncül mRNA'lar, kodlanmayan RNA'lar ve RNA-bağlayıcı proteinler bulunmaktadır. Bu granüller, RNA'lar için bir depo görevi görmekle beraber RNA taşınması, stabilize edilmesi, baskılanması ve translasyonun regülasyonundan da sorumludur. Örnek olarak memelilerde oositlerde görülen Balbiani cisimciği, spermatozoidlerde görülen kromatoid cisimciği ve her iki eşey hücresinde de görülen intermitochondrial cement verilebilir (144,145).

SONUÇ-TARTIŞMA

Memeli hücrelerine özgü olmayan membransız cisimciklerin tek hücreli canlılarda dahi gözlenmesi, bu yapıların canlılığın devamını sağlamada önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir. Oluşumlarının temelinde yer alan protein-protein interaksiyonları, fizyolojik koşullarda biyokimyasal süreçlerin belirli bir bölgede, hızlı ve verimli şekilde gerçekleşmesini sağlamakta; patolojik veya stres koşullarında ise değişimler meydana gelmektedir. Sıvı-sıvı faz ayırımındaki hataların hücrelerde fizyolojik fonksiyonların aksamasına neden olabileceği saptanmıştır. Bu hatalar nörodejeneratif hastalıkların bir kısmında görülen katı formdaki protein agregatlarının oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda yapısal olarak mutant formda, yanlış katlanmış veya hatalı post-translasyonel modifikasyonlar sonucunda işlevini yerine getiremeyen proteinlerin sitoplazma içerisinde gruplaşması ile oluşan bu protein agregatlarının nörodejenerasyona katkı sağladığı düşünülmektedir. Bunlara örnek olarak Parkinson ve Lewy Cisimcikli Demans hastalıklarında gözlemlenen Lewy cisimciği ve ALS hastalarının alt motor nöronlarında oluşan Bu nina cisimciği gösterilmektedir. Bu nedenle sıvı-sıvı faz ayırımı mekanizmasının, cisimciklerin yapı ve etkileşimlerin in

aydınlatılması, hem biyokimyasal süreçlerin hem de hastalık pato mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve tedaviye yönelik moleküler hedeflerin tanımlanması açısından önem taşımakta olup bu konuda multi disiplinler yaklaşımı gerçekleştirilecek ileri araştırmalara gereksinim bulunmaktadır.

Etik Kurul Onayı: Yok

Yazarların Katkıları: Tüm yazarlar eşit oranda katkı sağlamıştır.

Çıkar Çatışması: Yok

Finansman: Yok

Bilgilendirilmiş Onam: Bu bir derleme çalışmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Sirri V, Urcuqui-Inchima S, Roussel P ve Hernandez-Verdun D. Nucleolus: the fascinating nuclear body. *Histochem Cell Biol* 2008; 129, 13–31.
2. Cioce M ve Lamond A. Cajal bodies: A long history of discovery. *Annu Rev Cell Dev Biol*.2005; 21, 105-131.
3. Saunders T, Pan K, Angel A, Guan Y, Shah J, Howard M et.al. Noise reduction in the intracellular pom1p gradient by a dynamic clustering mechanism. *Dev Cell*. 2012; 22, 558-572.
4. Stoeger T, Battich N ve Pelkmans L. Passive noise filtering by cellular compartmentalization. *Cell* 2016; 164, 1151-1161.
5. Banani S, Lee H, Hyman A. ve Rosen M. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18, 285–298.
6. Gomes E, Shorter J. The molecular language of membraneless organelles. *J Biol Chem*. 2019; 294 (18): 7115-7127.
7. Zhang H, Ji X, Li P, Liu C, Lou J, Wang Z et.al. Liquid-liquid phase separation in biology: mechanisms, physiological functions and human diseases. *Sci China Life Sci*. 2020; 63(7), 953-985.
8. Wang B, Zhang L, Dai T, Quin Z, Lu H, Zang L et.al. Liquid-liquid phase separation in human health and diseases. *Sig Transduct Target Ther*.2021;6, 290.
9. Mehta S ve Zhang J. Liquid-liquid phase separation drives cellular function and dysfunction in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2022; 22, 239–252.
10. Mao Y, Zhang B ve Spector D. Biogenesis and function of nuclear bodies. *Trends in genetics*.2011; 27(8), 295–306.
11. Andersen J, Lam Y, Leung A, Ong S, Lyon C, Lamond A et.al. Nucleolar proteome dynamics. *Nature*. 2005; 433, 77–83.
12. Henderson A, Warburton D, Atwood K. Location of ribosomal DNA in the human chromosome complement. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1972;69(11):3394-3398.
13. Kalmárová M, Smirnov E, Masata M, Koberna

- K, Ligasová A, Popov A et.al. Positioning of NORs and NOR-bearing chromosomes in relation to nucleoli. *J Struct Biol.* 2007;160(1):49-56.
14. Boisvert F, van Koningsbruggen S, Navascués J, Lamond A. The multifunctional nucleolus. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(7):574-585.
 15. Hadjiolov AA. *The Nucleolus and Ribosome Biogenesis.* Wien, NY: Springer Verlag; 1985.
 16. M'el'ese T, Xue Z. The nucleolus: an organelle formed by the act of building a ribosome. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7:319-324
 17. Pederson T. Cytologically "compact" nuclear domains. *Nucleus* 2010; 1:5, 444-445.
 18. Pederson T. The plurifunctional nucleolus. *Nucleic Acids Res.* 1998;26(17):3871-3876.
 19. Gerbi SA, Borovjagin AV, Lange TS. The nucleolus: A site of ribonucleoprotein maturation. *Curr Opin Cell Biol.* 2003; 15, 318325
 20. Boulon S, Westman BJ, Hutten S, Boisvert FM, Lamond AI. The nucleolus under stress. *Mol Cell.* 2010;40(2):216-227.
 21. Gebrane-Younes J, Sirri V, Junera H R, Roussel P, Hernandez-Verdun, D. Nucleolus: An essential nuclear domain. In *Visions of the Cell Nucleus* (Ed. Hemmerich P, veDiekmann, S.) 120-135, American Scientific Publishers, Valencia, CA, 2005
 22. Tsai RY, Pederson T. Connecting the nucleolus to the cell cycle and human disease. *FASEB J.* 2014;28(8):3290-3296.
 23. Hiscox JA. RNA viruses: hijacking the dynamic nucleolus. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(2):119-127.
 24. Parlato R, Kreiner G. Nucleolar activity in neurodegenerative diseases: a missing piece of the puzzle?. *J Mol Med (Berl).* 2013;91(5):541-547.
 25. Montanaro L, Treré D, Derenzini M. Nucleolus, ribosomes, and cancer. *Am J Pathol.* 2008;173(2):301-310.
 26. Matera AG, Shpargel KB. Pumping RNA: nuclear bodybuilding along the RNP pipeline. *Curr Opin Cell Biol.* 2006;18(3):317-324.
 27. Gall JG. Cajal bodies: the first 100 years. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2000;16:273-300.
 28. Matera AG, Terns RM, Terns MP. Non-coding RNAs: lessons from the small nuclear and small nucleolar RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(3):209-220.
 29. Matera AG, Izaguirre-Sierra M, Praveen K, Rajendra TK. Nuclear bodies: random aggregates of sticky proteins or crucibles of macromolecular assembly?. *Dev Cell.* 2009;17(5):639-647.
 30. Dundr M. Nuclear bodies: multifunctional companions of the genome. *Curr Opin Cell Biol.* 2012;24(3):415-422.
 31. Matera AG, Wang Z. A day in the life of the spliceosome. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(2):108-121.
 32. Darzacq X, Jány BE, Verheggen C, Kiss AM, Bertrand E, Kiss T. Cajal body-specific small nuclear RNAs: a novel class of 2'-O-methylation and pseudouridylation guide RNAs. *EMBO J.* 2002;21(11):2746-2756.
 33. Jány BE, Bertrand E, Kiss T. Human telomerase RNA and box H/ACA scaRNAs share a common Cajal body-specific localization signal. *J Cell Biol.* 2004;164(5):647-652.
 34. Zhu Y, Tomlinson RL, Lukowiak AA, Terns RM, Terns MP. Telomerase RNA accumulates in Cajal bodies in human cancer cells. *Mol Biol Cell.* 2004;15(1):81-90.
 35. Woulfe J. Nuclear bodies in neurodegenerative disease. *Biochim Biophys Acta.* 2008;1783(11):2195-2206.
 36. Baltanás FC, Valero J, Alonso JR, Berciano MT, Lafarga M. Nuclear signs of pre-neurodegeneration. *Methods Mol Biol.* 2015;1254:43-54.
 37. Tapia O, Bengoechea R, Palanca A, Arteaga R, Val-Bernal JF, Tizzano EF, Berciano MT, Lafarga M. Reorganization of Cajal bodies and nucleolar targeting of coilin in motor neurons of type I spinal muscular atrophy. *Histochem Cell Biol.* 2012;137(5):657-67
 38. Liu Q, Dreyfuss G. A novel nuclear structure containing the survival of motor neurons protein. *EMBO J.* 1996;15(14):3555-3565.
 39. Stanek D, Neugebauer KM. The Cajal body: a meeting place for spliceosomal snRNPs in the nuclear maze. *Chromosoma.* 2006;115(5):343-354.
 40. Cauchi RJ. Gem depletion: amyotrophic lateral sclerosis and spinal muscular atrophy crossover. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20(7):574-581.
 41. DiDonato CJ, Parks RJ, Kothary R. Development of a gene therapy strategy for the restoration of survival motor neuron protein expression: implications for spinal muscular atrophy therapy. *Hum Gene Ther.* 2003;14(2):179-188.
 42. Mattis VB, Rai R, Wang J, Chang CW, Coady T, Lorson CL. Novel aminoglycosides increase SMN levels in spinal muscular atrophy fibroblasts. *Hum Genet.* 2006;120(4):589-601.
 43. Spector DL, Lamond AI. Nuclear speckles. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3(2):a000646.
 44. Shopland LS, Johnson CV, Byron M, McNeil J, Lawrence JB. Clustering of multiple specific genes and gene-rich R-bands around SC-35 domains: evidence for local euchromatic neighborhoods. *J Cell Biol.* 2003;162(6):981-990.
 45. Urbanek MO, Jazurek M, Switonski PM, Figura G, Krzyzosiak WJ. Nuclear speckles are detention centers for transcripts containing expanded CAG repeats. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(9):1513-1520.
 46. Galganski L, Urbanek MO, Krzyzosiak WJ. Nuclear speckles: molecular organization, biological function and role in disease. *Nucleic Acids Res.* 2017;45(18):10350-10368.

47. Anczuków O, Krainer AR. Splicing-factor alterations in cancers. *RNA*. 2016;22(9):1285-1301.
48. Bond CS, Fox AH. Paraspeckles: nuclear bodies built on long noncoding RNA. *J Cell Biol*. 2009;186(5):637-644.
49. Chen LL, Carmichael GG. Altered nuclear retention of mRNAs containing inverted repeats in human embryonic stem cells: functional role of a nuclear noncoding RNA. *Mol Cell*. 2009;35(4):467-478.
50. Clemson CM, Hutchinson JN, Sara SA, Ensminger A, Fox A, Chess A et.al. An architectural role for a nuclear noncoding RNA: NEAT1 RNA is essential for the structure of paraspeckles. *Mol Cell*. 2009;33(6):717-726.
51. Sunwoo H, Dinger ME, Wilusz JE, Amaral PP, Mattick JS, Spector DL. MEN epsilon/beta nuclear-retained non-coding RNAs are up-regulated upon muscle differentiation and are essential components of paraspeckles. *Genome Res*. 2009;19(3):347-359.
52. Sasaki YT, Ideue T, Sano M, Mituyama T, Hirose T. MENepsilon/beta noncoding RNAs are essential for structural integrity of nuclear paraspeckles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(8):2525-2530.
53. Torres M, Becquet D, Blanchard MP, Guillen S, Boyer B, Moreno M et.al. Circadian RNA expression elicited by 3'-UTR IRAlu-paraspeckle associated elements. *Elife*. 2016;5:e14837.
54. Jiang L, Shao C, Wu QJ, Chen G, Zhou J, Yang B et.al. NEAT1 scaffolds RNA-binding proteins and the Microprocessor to globally enhance pri-miRNA processing. *Nat Struct Mol Biol*. 2017;24(10):816-824.
55. Zhang Z, Carmichael GG. The fate of dsRNA in the nucleus: a p54(nrb)-containing complex mediates the nuclear retention of promiscuously A-to-I edited RNAs. *Cell*. 2001;106(4):465-475.
56. Zeng C, Liu S, Lu S, Yu X, Lai J, Wu Y et.al. The c-Myc-regulated lncRNA NEAT1 and paraspeckles modulate imatinib-induced apoptosis in CML cells. *Mol Cancer*. 2018;17(1):130.
57. Imamura K, Imamachi N, Akizuki G, Kumakura M, Kawaguchi A, Nagata K et.al. Long noncoding RNA NEAT1-dependent SFPQ relocation from promoter region to paraspeckle mediates IL8 expression upon immune stimuli. *Mol Cell*. 2014;53(3):393-406.
58. Zhang Q, Chen CY, Yedavalli VS, Jeang KT. NEAT1 long noncoding RNA and paraspeckle bodies modulate HIV-1 posttranscriptional expression. *mBio*. 2013;4(1):e00596-12.
59. Jin C, Peng X, Xie T, Lu X, Liu F, Wu H et.al. Detection of the long noncoding RNAs nuclear-enriched autosomal transcript 1 (NEAT1) and metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1 in the peripheral blood of HIV-1-infected patients. *HIV Med*. 2016;17(1):68-72.
60. Wang Z, Fan P, Zhao Y, Zhang S, Lu J, Xie W et.al. NEAT1 modulates herpes simplex virus-1 replication by regulating viral gene transcription. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(6):1117-1131.
61. Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. PML nuclear bodies: from architecture to function. *Curr Opin Cell Biol*. 2018;52:154-161.
62. Van Damme E, Laukens K, Dang TH, Van Ostade X. A manually curated network of the PML nuclear body interactome reveals an important role for PML-NBs in SUMOylation dynamics. *Int J Biol Sci*. 2010;6(1):51-67.
63. Corpet A, Kleijwegt C, Roubille S, Juillard F, Jacquet K, Texier P et.al. PML nuclear bodies and chromatin dynamics: catch me if you can!. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(21):11890-11912.
64. Boisvert FM, Hendzel MJ, Bazett-Jones DP. Promyelocytic leukemia (PML) nuclear bodies are protein structures that do not accumulate RNA. *J Cell Biol*. 2000;148(2):283-292.
65. Wang J, Shiels C, Sasieni P, Wu PJ, Islam SA, Freemont PS et.al. Promyelocytic leukemia nuclear bodies associate with transcriptionally active genomic regions. *J Cell Biol*. 2004;164(4):515-526.
66. Lehming N, Le Saux A, Schüller J, Ptashne M. Chromatin components as part of a putative transcriptional repressing complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(13):7322-7326.
67. Lallemand-Breitenbach V, de Thé H. PML nuclear bodies. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(5):a000661.
68. Korb E, Finkbeiner S. PML in the Brain: From Development to Degeneration. *Front Oncol*. 2013;3:242.
69. Takahashi J, Fujigasaki H, Iwabuchi K, Bruni AC, Uchihara T, El Hachimi KH et.al. PML nuclear bodies and neuronal intranuclear inclusion in polyglutamine diseases. *Neurobiol Dis*. 2003;13(3):230-237.
70. Nizami Z, Deryusheva S, Gall JG. The Cajal body and histone locus body. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(7):a000653.
71. Guglielmi B, La Rochelle N, Tjian R. Gene-specific transcriptional mechanisms at the histone gene cluster revealed by single-cell imaging. *Mol Cell*. 2013;51(4):480-492.
72. Tatomer DC, Terzo E, Curry KP, Salzleret H, Sabathal I, Zapotoczny G et.al. Concentrating pre-mRNA processing factors in the histone locus body facilitates efficient histone mRNA biogenesis. *J Cell Biol*. 2016;213(5):557-570.
73. Sawyer IA, Dundr M. Nuclear bodies: Built to boost. *J Cell Biol*. 2016;213(5):509-511.
74. Bongiorno-Borbone L, De Cola A, Barcaroli D, Knight RA, Ilio CD, Melino G et.al. FLASH degradation in response to UV-C results in histone locus bodies disruption and cell-cycle arrest. *Oncogene*. 2010;29(6):802-810.

75. Tuckfield A, Clouston DR, Wilanowski TM, Zhao LL, Cunningham JM, Jane SM. Binding of the RING polycomb proteins to specific target genes in complex with the grainyhead-like family of developmental transcription factors. *Mol Cell Biol.* 2002;22(6):1936-1946.
76. Sawarkar R, Paro R. Interpretation of developmental signaling at chromatin: the Polycomb perspective. *Dev Cell.* 2010;19(5):651-661.
77. Hodgson JW, Brock HW. Are polycomb group bodies gene silencing factories?. *Cell.* 2011;144(2):170-171.
78. Liang Z, Biggin MD. Eve and ftz regulate a wide array of genes in blastoderm embryos: the selector homeoproteins directly or indirectly regulate most genes in *Drosophila*. *Development.* 1998;125(22):4471-4482.
79. Plath K, Talbot D, Hamer KM, Otte AP, Yang TP, Jaenisch R et.al. Developmentally regulated alterations in Polycomb repressive complex 1 proteins on the inactive X chromosome. *J Cell Biol.* 2004;167(6):1025-1035.
80. Sparmann A, van Lohuizen M. Polycomb silencers control cell fate, development and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(11):846-856.
81. Villa R, Pasini D, Gutierrez A, Morey L, Occhionorelli M, Vire E, et al. Role of the polycomb repressive complex 2 in acute promyelocytic leukemia. *Cancer Cell.* 2007;11:513-525
82. Boukarabila H, Saurin AJ, Batsche E, Mossadegh N, van Lohuizen M, Otte AP, et al. The PRC1 Polycomb group complex interacts with PLZF/RARA to mediate leukemic transformation. *Genes Dev.* 2009;23:1195-1206.
83. Martinez AM, Cavalli G. The role of polycomb group proteins in cell cycle regulation during development. *Cell Cycle.* 2006;5(11):1189-1197.
84. Cao R, Wang L, Wang H, Xia L, Erdjument-Bromage H, Tempst P et.al. Role of histone H3 lysine 27 methylation in Polycomb-group silencing. *Science.* 2002;298(5595):1039-1043.
85. Lee MG, Villa R, Trojer P, Norman J, Yan KP, Reinberg D et.al. Demethylation of H3K27 regulates polycomb recruitment and H2A ubiquitination. *Science.* 2007;318(5849):447-450.
86. Lund AH, van Lohuizen M. Polycomb complexes and silencing mechanisms. *Curr Opin Cell Biol.* 2004;16(3):239-246.
87. Ringrose L, Paro R. Epigenetic regulation of cellular memory by the Polycomb and Trithorax group proteins. *Annu Rev Genet.* 2004;38:413-443.
88. Wang W, Qin JJ, Voruganti S, Nag S, Zhou J, Zhang R. Polycomb Group (PcG) Proteins and Human Cancers: Multifaceted Functions and Therapeutic Implications. *Med Res Rev.* 2015;35(6):1220-1267.
89. Jolly C, Konecny L, Grady DL, Kutsikova YA, Cotto JJ, Morimoto RI et.al. In vivo binding of active heat shock transcription factor 1 to human chromosome 9 heterochromatin during stress. *J Cell Biol.* 2002;156(5):775-781.
90. Jolly C, Metz A, Govin J, Vigneron M, Turner BM, Khochbin S et.al. Stress-induced transcription of satellite III repeats. *J Cell Biol.* 2004;164(1):25-33.
91. Biamonti G, Vourc'h C. Nuclear stress bodies. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(6):a000695.
92. Collins M, Li Y, Bowser R. RBM45 associates with nuclear stress bodies and forms nuclear inclusions during chronic cellular stress and in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol Commun.* 2020; 8, 91.
93. Huang S, Deerinck TJ, Ellisman MH, Spector DL. The dynamic organization of the perinucleolar compartment in the cell nucleus. *J Cell Biol.* 1997;137(5):965-974.
94. Matera AG, Frey MR, Margelot K, Wolin SL. A perinucleolar compartment contains several RNA polymerase III transcripts as well as the polypyrimidine tract-binding protein, hnRNP I. *J Cell Biol.* 1995;129(5):1181-1193.
95. Pollock C, Huang S. The perinucleolar compartment. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(2):a000679.
96. Norton JT, Pollock CB, Wang C, Schink JC, Kim JJ, Huang S. Perinucleolar compartment prevalence is a phenotypic pancancer marker of malignancy. *Cancer.* 2008;113(4):861-869.
97. Carmo-Fonseca M, Berciano MT, Lafarga M. Orphan nuclear bodies. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(9):a000703. doi:10.1101/cshperspect.a000703
98. Frisone P, Pradella D, Di Matteo A, Belloni E, Ghigna C, Paronetto MP. SAM68: Signal Transduction and RNA Metabolism in Human Cancer. *Biomed Res Int.* 2015;2015:528954.
99. Sánchez-Jiménez F, Sánchez-Margalet V. Role of Sam68 in post-transcriptional gene regulation. *Int J Mol Sci.* 2013;14(12):23402-23419.
100. Schultz LB, Chehab NH, Malikzay A, Halazonetis TD. p53 binding protein 1 (53BP1) is an early participant in the cellular response to DNA double-strand breaks. *J Cell Biol.* 2000;151(7):1381-1390.
101. Lukas C, Savic V, Bekker-Jensen S, Doil C, Neumann B, Pedersen RS et.al. 53BP1 nuclear bodies form around DNA lesions generated by mitotic transmission of chromosomes under replication stress. *Nat Cell Biol.* 2011;13(3):243-253.
102. Harrigan JA, Belotserkovskaya R, Coates J, Dimitrova DS, Polo SE, Bradshaw CR et.al. Replication stress induces 53BP1-containing OPT domains in G1 cells. *J Cell Biol.* 2011;193(1):97-108.
103. Schmidt L, Wiedner M, Velimezi G, Prochazkova J, Owusuet M, Bauer S et.al. ATMIN is required for the ATM-mediated signaling and recruitment of 53BP1 to DNA damage sites upon

- replication stress. *DNA Repair (Amst)*. 2014;24:122-130.
104. Panier S, Boulton SJ. Double-strand break repair: 53BP1 comes into focus. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(1):7-18.
 105. Hustedt N, Durocher D. The control of DNA repair by the cell cycle. *Nat Cell Biol*. 2016;19(1):1-9.
 106. Lafarga M, Berciano MT, Pena E, Mayo I, Castaño JG, Bohmann D et.al. Clastosome: a subtype of nuclear body enriched in 19S and 20S proteasomes, ubiquitin, and protein substrates of proteasome. *Mol Biol Cell*. 2002;13(8):2771-2782.
 107. Schul W, Groenhout B, Koberna K, Takagaki Y, Jenny A, Manders EM et.al. The RNA 3' cleavage factors CstF 64 kDa and CPSF 100 kDa are concentrated in nuclear domains closely associated with coiled bodies and newly synthesized RNA. *EMBO J*. 1996;15(11):2883-2892.
 108. Li L, Roy K, Katyal S, Sun X, Bléoo S, Godbout R. Dynamic nature of cleavage bodies and their spatial relationship to DDX1 bodies, Cajal bodies, and gems. *Mol Biol Cell*. 2006;17(3):1126-1140.
 109. Pombo A, Cuello P, Schul W, Yoon JB, Roeder RG, Cooket PB et.al. Regional and temporal specialization in the nucleus: a transcriptionally-active nuclear domain rich in PTF, Oct1 and PIKA antigens associates with specific chromosomes early in the cell cycle. *EMBO J*. 1998;17(6):1768-1778.
 110. Navascués J, Bengoechea R, Tapia O, Vaqué JP, Lafarga M, Berciano MT. Characterization of a new SUMO-1 nuclear body (SNB) enriched in pCREB, CBP, c-Jun in neuron-like UR61 cells. *Chromosoma*. 2007;116(5):441-451.
 111. Eulalio A, Behm-Ansmant I, Izaurralde E. P bodies: at the crossroads of post-transcriptional pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(1):9-22.
 112. Standart N, Weil D. P-Bodies: Cytosolic Droplets for Coordinated mRNA Storage. *Trends Genet*. 2018, 34,612–626.
 113. Tian S, Curnutte HA, Trcek T. RNA Granules: A View from the RNA Perspective. *Molecules*. 2020 Jul 8;25(14):3130.
 114. Horvathova I, Voigt F, Kotrys AV, Zhan Y, Artus-Revel CG, Eglingeret J et.al The Dynamics of mRNA Turnover Revealed by Single-Molecule Imaging in Single Cells. *Mol Cell*. 2017;68(3):615-625.e9.
 115. Riggs CL, Kedersha N, Ivanov P, Anderson P. Mammalian stress granules and P bodies at a glance. *J Cell Sci*. 2020;133(16):jcs242487.
 116. Liu JL, Gall JG. U bodies are cytoplasmic structures that contain uridine-rich small nuclear ribonucleoproteins and associate with P bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(28):11655-11659.
 117. Moser JJ, Fritzler MJ. Cytoplasmic ribonucleoprotein (RNP) bodies and their relationship to GW/P bodies. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(6):828-843.
 118. Moujaber O, Stochaj U. Cytoplasmic RNA Granules in Somatic Maintenance. *Gerontology*. 2018;64(5):485-494.
 119. Buckingham M, Liu JL. U bodies respond to nutrient stress in *Drosophila*. *Exp Cell Res*. 2011;317(20):2835-2844.
 120. Kedersha N, Anderson P. Mammalian stress granules and processing bodies. *Methods Enzymol*. 2007;431:61-81.
 121. Kedersha NL, Gupta M, Li W, Miller I, Anderson P. RNA-binding proteins TIA-1 and TIAR link the phosphorylation of eIF-2 alpha to the assembly of mammalian stress granules. *J Cell Biol*. 1999;147(7):1431-1442.
 122. Vanderweyde T, Youmans K, Liu-Yesucevitz L, Wolozin B. Role of stress granules and RNA-binding proteins in neurodegeneration: a mini-review. *Gerontology*. 2013;59(6):524-533.
 123. Anderson P, Kedersha N. Stress granules. *Curr Biol*. 2009;19(10):R397-R398.
 124. Buchan JR, Parker R. Eukaryotic stress granules: the ins and outs of translation. *Mol Cell*. 2009;36(6):932-941.
 125. Parker R, Sheth U. P bodies and the control of mRNA translation and degradation. *Mol Cell*. 2007;25(5):635-646.
 126. Kedersha N, Anderson P. Stress granules: sites of mRNA triage that regulate mRNA stability and translatability. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(Pt 6):963-969.
 127. Onomoto K, Yoneyama M, Fung G, Kato H, Fujita T. Antiviral innate immunity and stress granule responses. *Trends Immunol*. 2014;35(9):420-428.
 128. Song MS, Grabocka E. Stress Granules in Cancer. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2020;10.1007/112_2020_37.
 129. Asadi MR, Sadat Moslehian M, Sabaie H, Jalaie A, Ghafouri-Fard S, Taheriet M et al. Stress Granules and Neurodegenerative Disorders: A Scoping Review. *Front Aging Neurosci*. 2021;13:650740.
 130. Wolozin B, Ivanov P. Stress granules and neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2019;20(11):649-666.
 131. Mateju D, Franzmann TM, Patel A, Kopach A, Boczek EE, Maharana S et.al. An aberrant phase transition of stress granules triggered by misfolded protein and prevented by chaperone function. *EMBO J*. 2017;36(12):1669-1687.
 132. St Johnston D. Moving messages: the intracellular localization of mRNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2005;6(5):363-375.
 133. Hillebrand J, Barbee SA, Ramaswami M. P-body components, microRNA regulation, and synaptic plasticity. *ScientificWorldJournal*. 2007;7:178-190.
 134. Anderson P, Kedersha N. RNA granules. *J Cell Biol*. 2006;172(6):803-808.

135. Cougot N, Bhattacharyya SN, Tapia-Arancibia L, Bordonné R, Filipowicz W, Bertrandet E et al. Dendrites of mammalian neurons contain specialized P-body-like structures that respond to neuronal activation. *J Neurosci*. 2008;28(51):13793-13804.
136. Zeitelhofer M, Karra D, Macchi P, Tolino M, Thomas S, Schwarzet M et al. Dynamic interaction between P-bodies and transport ribonucleoprotein particles in dendrites of mature hippocampal neurons. *J Neurosci*. 2008;28(30):7555-7562.
137. Jønson L, Vikesaa J, Krogh A, et al. Molecular composition of IMP1 ribonucleoprotein granules. *Mol Cell Proteomics*. 2007;6(5):798-811.
138. Moschner K, Sündermann F, Meyer H, Pereira da Graca A, Appel N, Paululatet A et al. RNA protein granules modulate tau isoform expression and induce neuronal sprouting. *J Biol Chem*. 2014;289(24):16814-16825.
139. Kourtidis A, Necela B, Lin WH, Lu R, Feathers RW, Asmann YW et al. Cadherin complexes recruit mRNAs and RISC to regulate epithelial cell signaling. *J Cell Biol*. 2017;216(10):3073-3085.
140. Jourdain AA, Boehm E, Maundrell K, Martinou JC. Mitochondrial RNA granules: Compartmentalizing mitochondrial gene expression. *J Cell Biol*. 2016;212(6):611-614.
141. Raff JW. Phase Separation and the Centrosome: A Fait Accompli?. *Trends Cell Biol*. 2019;29(8):612-622.
142. Odabasi E, Batman U, Firat-Karalar EN. Unraveling the mysteries of centriolar satellites: time to rewrite the textbooks about the centrosome/cilium complex. *Mol Biol Cell*. 2020;31(9):866-872.
143. Odabasi E, Gul S, Kavakli IH, Firat-Karalar EN. Centriolar satellites are required for efficient ciliogenesis and ciliary content regulation. *EMBO Rep*. 2019;20(6):e47723.
144. Voronina E, Seydoux G, Sassone-Corsi P, Nagamori I. RNA granules in germ cells. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011;3(12):a002774.
145. Mukherjee N, Mukherjee C. Germ cell ribonucleoprotein granules in different clades of life: From insects to mammals. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2021;12(4):e1642.
146. Ross CA, Poirier MA. Protein aggregation and neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2004;10 Suppl:S10-S17.
147. Bersuker K, Brandeis M, Kopito RR. Protein misfolding specifies recruitment to cytoplasmic inclusion bodies. *J Cell Biol*. 2016;213(2):229-241.
148. Arrasate M, Mitra S, Schweitzer ES, Segal MR, Finkbeiner S. Inclusion body formation reduces levels of mutant huntingtin and the risk of neuronal death. *Nature*. 2004;431(7010):805-810.
149. Luo Y, Na Z, Slavoff SA. P-Bodies: Composition, Properties, and Functions. *Biochemistry*. 2018;57(17):2424-2431.
150. Rey T, Zaganelli S, Cuillery E, Vartholomaïou E, Croisier M, Martinou JC et al. Mitochondrial RNA granules are fluid condensates positioned by membrane dynamics. *Nat Cell Biol*. 2020;22(10):1180-1186.
151. Jourdain AA, Koppen M, Wydro M, Rodley CD, Lightowers RN, Chrzanowska-Lightowers ZM et al. GRSF1 regulates RNA processing in mitochondrial RNA granules. *Cell Metab*. 2013;17(3):399-410.
152. Meikar O, Vagin VV, Chalmel F, Söstar K, Lardenois A, Hammell M et al. An atlas of chromatoid body components. *RNA*. 2014;20(4):483-495.
153. Marlow FL. Maternal Control of Development in Vertebrates: My Mother Made Me Do It!. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
154. Morroni M, Cangioti AM, Marziani D, D'Angelo A, Gesuita R, De Nictolis M. Intermitochondrial cement (nuage) in a spermatocytic seminoma: comparison with classical seminoma and normal testis. *Virchows Arch*. 2008;453(2):189-196.