

ПОЛЯРИЗАЦИЯ И АСИММЕТРИЧНОЕ ДЕЛЕНИЕ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

© В. В. Терских,¹ А. В. Васильев, Е. А. Воротеяк

Институт биологии развития им. Н. К. Кольцова РАН, Москва;

¹ электронный адрес: terskikh@bk.ru

Асимметричное деление, наблюдающееся во многих группах организмов, имеет сходные механизмы, что говорит о консервативности этого процесса. Асимметричное деление стволовых клеток, находящихся в нишах, направлено на регуляцию пролиферации и на поддержание стабильности генома. В то же время стволовые клетки могут в зависимости от ситуации делиться и симметрично. Нарушение механизма асимметричного деления стволовых клеток может быть одним из факторов неопластического роста.

Ключевые слова: асимметричное деление, стволовые клетки, ниша.

В процессе эволюции сложились два основных способа дифференциации клеток многоклеточных организмов. В одном случае происходит асимметричное деление, которое может быть автономным или определяться внешними сигналами. В результате такого деления материнская клетка дает начало двум дочерним клеткам, которые различаются с момента образования. Другой путь заключается в том, что сначала образуется некоторое число одинаковых клеток, которые в дальнейшем могут выбирать разные пути дифференциации. Оба варианта дифференциации клеток и стратегии развития организмов можно обнаружить у близкородственных нематод (Schierenberg, 2001). У *Caenorhabditis elegans* и *Acrobeloides nanus* раннее развитие начинается с асимметричных митозов, и образовавшиеся клетки имеют строго детерминированную судьбу: из 949 митозов, которые происходят при развитии *C. elegans*, 807 являются асимметричными. А у нематоды *Enoplos brevis* в начале образуются одинаковые бластомеры, которые в дальнейшем развитии дифференцируются в результате асимметричных делений. Асимметричное деление является консервативным механизмом, обеспечивающим возможность развития дочерних клеток в разных направлениях, поэтому проблема асимметричного деления имеет фундаментальное значение для биологии развития, в частности для биологии стволовых клеток (Wolpert, 1988; Horvitz, Herskovitz, 1992; Knoblich, 2001).

Асимметричное деление встречается в разных группах организмов: у бактерий (Newton, Ohta, 1990; Lawler, Brun, 2006), дрожжей (Horvitz, Herskovitz, 1992), вольвокса (Kirk et al., 1991), нематод (Strome, 1989), дрозофилы (Lin, Chagat, 1997), позвоночных животных (Shen et al., 2002; Roegiers, Jan, 2004) и растений (Gallagher, Smith, 1996). Механизмы асимметричного деления у разных групп организмов имеют как сходные, так и различающиеся черты. Несколько объектов хорошо изучены и считаются классическими. К их числу относятся делящиеся нейробласты дрозофилы (Lin, Chagat, 1997) и деления

первых бластомеров у *C. elegans* (Strome, 1989; Guo, Kemphues, 1996). Предпосылки для асимметричного деления клеток, по-видимому, существуют у всех организмов, но они не всегда реализуются.

Для асимметричного деления клетки необходима координация нескольких событий. Во-первых, должна установиться поляризация материнской клетки в результате неравномерного распределения каких-либо детерминант в кортексе и цитоплазме. Во-вторых, вдоль оси поляризации должно расположиться митотическое веретено. В-третьих, образовавшиеся дочерние клетки должны содержать разные детерминанты, от которых зависит судьба клеток. Феномен поляризации клетки широко распространен и у одноклеточных, и у многоклеточных организмов (Drubin, Nelson, 1996). Типичным примером поляризованных клеток являются эпидермальные кератиноциты млекопитающих. Базальные кератиноциты, среди которых находятся стволовые клетки, имеют хорошо выраженную апикально-базальную асимметрию, возникающую в результате адгезии клеток к базальной мембране и к соседним клеткам.

Несмотря на то что асимметричное деление клеток было известно давно, понимание молекулярных механизмов началось сравнительно недавно. Хорошо изученным объектом поляризации клеток и асимметричного деления являются нейральные прогениторные клетки дрозофилы, называемые нейробластами, которые, строго говоря, стволовыми клетками не являются, поскольку проходят в среднем только 5 делений. На определенной стадии эмбриогенеза нейробласты деламинируют из вентральной эктодермы и образуют субэпидермальный двухмерный ряд нейральных стволовых клеток. Для нейробластов дрозофилы имеются сведения о некоторых белках, непосредственно участвующих в поляризации клетки и определении позиции митотического веретена. Асимметричная сегрегация белка Numb, играющего ключевую роль в регуляции асимметричного деления, встречается у представителей разных групп эволюционно далеких организмов

(Sayouette et al., 2002). Факторы Numb и Prospero локализируются в виде серпа в базальной части нейробласта над одной из centrosом, причем эти события происходят независимо друг от друга (Knoblich et al., 1995). Для локализации белка Prospero в базальном домене клеточной мембраны необходим адапторный белок Miranda (Shen et al., 1997). Белок Inscuteable также локализован асимметрично, но в апикальной части нейробласта — напротив Numb и Prospero (Kraut, Campos-Ortega, 1996). Мутанты *inscuteable* имеют неправильную ориентацию митотического веретена и неправильную локализацию Numb и Prospero.

Асимметричная локализация белка Inscuteable происходит до начала митоза и предшествует локализации Numb и Prospero. Можно предположить, что Inscuteable обеспечивает позиционную информацию, необходимую для ориентации веретена и асимметричного расположения белков во время митоза (Kraut et al., 1996). Ряд детерминант участвует в сегрегации РНК на протяжении клеточного цикла нейробласта, что является распространенным механизмом поляризации многих клеточных типов. Например, Inscuteable и Staufен взаимодействуют с иРНК гена *prospero* и совместно локализируются на апикальном домене нейробласта в интерфазе (Li et al., 1997). В организации асимметричного деления нейробласта участвуют и другие гены. По-видимому, асимметричное деление нейробласта определяется внутренними сигналами, но возможен и внешний сигнал для асимметричного деления.

Нейроэпителиальные клетки, из которых происходят нейробласты, поляризованы также вдоль апикально-базальной оси, но при этом делятся симметрично (Lu et al., 2001). В нейроэпителии в процессе деления веретено располагается вдоль планарной оси клетки и перпендикулярно оси поляризации, в результате чего дочерние клетки оказываются одинаковыми. В нейроэпителии, так же как и в нейробластах, имеется необходимая информация для осуществления апикально-базальной поляризации и асимметричного деления, но в нейроэпителиальных клетках доминирует сигнал, обеспечивающий планарное положение веретена и предотвращающий асимметричное деление. Этот сигнал создается адгезивными соединениями, когда в них рекрутируется супрессорный белок опухолей (APC) совместно с белком EB1 (Lu et al., 2001).

Митотическое веретено активно участвует в процессе образования асимметричного деления. Для дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* была предложена «модель компаса» (Kusch et al., 2003; Liakorouls et al., 2003), которая состоит в том, что митотическое веретено подобно магнитной стрелке компаса располагается в клетке не пассивно, а реагирует на сигналы кортикального слоя цитоплазмы. При почковании дочерней клетки белок Kar9, необходимый для правильной ориентации веретена, располагается на полюсе, который будет направлен в сторону дочерней клетки. Затем Kar9 переходит от полюса на микротрубочки, которые направляются в дочернюю клетку к определенным участкам кортикального слоя цитоплазмы. Эта модель предполагает, что асимметрия веретена необходима для того, чтобы оно могло реагировать на сигналы кортекса и занимать соответствующее положение в делящейся клетке. В нейробластах дрозофилы (Kaltschmidt et al., 2000) и эмбриональном кортексе мозга мыши (Naundar et al., 2003) асимметричное деление клетки сопровождается активным движением митотического веретена. Однако в герминативных стволовых клетках дрозофилы уже

в интерфазе centrosомы занимают соответствующую позицию и протекание асимметричного деления происходит при постоянном положении веретена (Yamashita et al., 2003).

Стволовые клетки характеризуются двумя принципиальными свойствами: они могут самоподдерживаться, т. е. оставаться стволовыми, и при этом продуцировать дочерние клетки, коммитированные к дифференциации. Для того чтобы совместить оба эти свойства, было предположено, что стволовые клетки могут делиться асимметрично, и этой гипотезы придерживается ряд авторов (Wolpert, 1988; Lin, Schagat, 1997; Watt, Hogan, 2000).

Поскольку стволовые клетки самоподдерживаются и в то же время продуцируют дифференцированные клетки, возможны по крайней мере два варианта клеточной кинетики. Во-первых, стволовая клетка может вступить в асимметричный митоз, в результате которого возникнут две дочерние клетки с разными свойствами: одна из них останется стволовой, а другая будет коммитирована к дифференциации. Другая возможность заключается в том, что стволовые клетки могут делиться симметрично, но в дальнейшем, попадая в разное микроокружение, они могут пойти по разным путям развития. В реальности картина может быть более сложной. Например, в тех случаях, когда по какой-либо причине имеется дефицит стволовых клеток, они могут сменить асимметричный тип деления на симметричный. Это позволяет восполнить число стволовых клеток в результате их взаимодействия друг с другом, с соседними клетками и с диффундирующими факторами (Lin, Spradling, 1997; Morrison, Kimble, 2006).

Число стволовых клеток в тканях многоклеточных организмов очень невелико и они могут быть идентифицированы не во всех тканях, однако в некоторых случаях их можно точно локализовать и определить, каким образом происходит деление. В *testis* дрозофилы регуляторным компонентом ниши герминативных стволовых клеток является группа апикальных соматических клеток (hub). В этих клетках экспрессируется лиганд Unpaired, активирующий сигнальный путь JAK—STAT (Janus Kinase—Signal Transducer and Activator of Transcription), который необходим для поддержания стволовых клеток в нише (Kiger et al., 2001; Tulina, Matunis, 2001). Для поддержания баланса между числом стволовых клеток и транзиторными дифференцирующимися клетками в герминативных стволовых клетках используется внутриклеточный механизм регуляции типа деления (Yamashita et al., 2003). Герминативные стволовые клетки находятся в тесном контакте с клетками hub, на границе между ними сконцентрированы молекулы DE-кадгерина и Armadillo (аналог β -катенина), которые обеспечивают накопление молекул APC2 (аналог гена млекопитающих опухолевого супрессора Adenomatous Polyposis Coli). APC2 обеспечивает локализацию centrosомы в ранней интерфазе в кортикальной области СК на границе с hub. После удвоения одна centrosома остается на своем месте, а другая мигрирует таким образом, что образующееся митотическое веретено устанавливается перпендикулярно к области hub. Из двух образующихся клеток одна (ближайшая к hub) остается стволовой, а дистальная клетка становится гониобластом (первичным сперматогонием). В данном случае имеет значение ориентировка делящейся клетки по отношению к нише: по-видимому, та дочерняя клетка, которая находится дальше от hub, не получает или получает в недостаточном количестве сигнал JAK—STAT и поэтому не может сохранить свойства стволовой клетки.

Асимметричное деление стволовых клеток наблюдается в гермарию яичника дрозофилы (Lin, Spradling, 1997). В каждой гермарию находятся 2—3 герминативные стволовые клетки, которые контактируют с базальной мембраной и соматическими клетками терминального филамента. Деление происходит таким образом, что митотическое веретено располагается параллельно оси гермарию и одна дочерняя клетка (стволовая) сохраняет контакт с клетками терминального филамента, а другая дочерняя клетка (цистобласт) находится на расстоянии одного клеточного диаметра от терминального филамента. В дальнейшем цистобласт делится и образуется циста, содержащая 15 питающих клеток и 1 ооцит. В асимметричном делении герминативных стволовых клеток центральную роль играет спектросома-органелла, образованная мембранными скелетными белками, которая во время митоза ассоциирована с апикальным полюсом митотического веретена и после окончания митоза остается только в стволовой клетке, контактирующей с соматическими клетками терминального филамента (Deng, Lin, 1997a). Пространственное разделение клеток, образующих нишу, и цистобласта приводит к тому, что последний уже не получает внеклеточных сигналов от апикальных соматических клеток. В составе спектросомы имеются белки HULISHAO (Hts), спектрин и анкирин. Элиминация спектросомы в результате мутации гена *hts¹* приводит к случайному расположению митотического веретена и нарушению асимметричного деления (Deng, Lin, 1997b). Таким образом, герминативные стволовые клетки дрозофилы поддерживают свою поляризацию благодаря сохранению спектросомы, которая обеспечивает правильную ориентацию митотического веретена.

В приведенных выше случаях четко показано, что стволовые клетки поляризованы и делятся асимметрично, однако имеется хорошо изученный пример герминативных стволовых клеток нематоды *Caenorhabditis elegans*, в которых асимметричного деления не обнаружено (Kadyk, Kimble, 1998), и поэтому можно считать, что гонады у этой нематоды представляют собой нишу, в которой самоподдержание стволовых клеток регулируется на популяционном уровне.

Вопрос относительно асимметричного деления стволовых клеток у млекопитающих остается пока недостаточно изученным, но некоторые косвенные данные позволяют предположить такую возможность. Например, асимметричные деления происходят в клетках церебрального кортекса хорька (Chenn, McConnell, 1995) и стволовых клетках церебрального кортекса и нейробластах мыши (Shen et al., 2002), и для их реализации, так же как и в нейробластах дрозофилы, необходимо асимметричное распределение фактора Numb.

Лампрехт (Lamprecht, 1990) показал, что в базальных клетках эпителия роговицы крысы встречаются как симметричные, так и асимметричные митозы. При симметричных митозах обе клетки оказываются морфологически одинаковыми и располагаются на базальной мембране, а при асимметричном митозе дочерние клетки морфологически различаются, причем одна из них сразу переходит в супрабазальный слой. Это позволяет предположить, что при симметричном и асимметричном делениях могут быть разные механизмы миграции клеток в супрабазальный слой эпителия роговицы. В базальных клетках эпителия пищевода человека также описано асимметричное деление (Seery, Watt, 2000), при котором митотическое веретено располагается перпендикулярно базальной мем-

бране, поэтому одна дочерняя клетка сохраняет контакт с базальной мембраной, а другая оказывается в супрабазальном слое эпителия. Авторы предполагают, что таким способом делятся стволовые клетки. В эпидермисе мыши через 12.5 сут эмбрионального развития большая часть эпидермиса однослойна и подавляющее число клеточных делений осуществляется в плоскости эпителия, т. е. они симметричны, однако некоторые клетки делятся перпендикулярно плоскости базальной мембраны. По мере появления многослойного эпидермиса после 15.5 сут более 70 % клеток имеют вертикально расположенное веретено. Это может говорить о том, что стратификация в значительной мере происходит за счет асимметричных митозов (Lechler, Fuchs, 2005).

Характер размножения и дифференциации гемопоэтических стволовых клеток до сих пор остается мало изученным. Длительное время считали, что их поведение регулируется на популяционном уровне, поскольку не была изучена пространственная организация стволовых клеток. Впервые стохастическую модель поведения кроветворных стволовых клеток предложили Тилл и соавторы (Till et al., 1964), а позднее она была детализирована (Kohn et al., 1973). Эта модель предполагает, что переход стволовой клетки к пролиферации или дифференциации является вероятностным процессом. При вероятности событий, равной 0.5, система находится в стационарном состоянии. Данные Жанг и соавторов (Zhang et al., 2003) позволяют говорить о поляризации гемопоэтических стволовых клеток, поскольку было показано, что они находятся в тесном контакте с остеобластами. В культивируемых линиях лимфоцитов Т и В также отмечена поляризация значительного числа клеток, выражающаяся в асимметричном распределении флотиллинов — белков, связанных с липидными микродоменами мембран (Rajendran et al., 2003). В связи с этим можно отметить, что Фобер и соавторы (Faubert et al., 2004) считают правомерным ставить вопрос об асимметричном делении гемопоэтических стволовых клеток, поскольку примитивные гемопоэтические клетки экспрессируют все ключевые гены, регулирующие самоподдержание стволовых клеток, включая асимметричное деление. В пользу такого предположения можно привести данные (Huang et al., 1999), показывающие, что одиночные прогениторные гемопоэтические клетки, выделенные из фетальной печени человека, проходят асимметричные деления. Это выражается в том, что клетки CD34⁺ приблизительно в 30 % случаев давали начало двум дочерним клеткам с разным поведением. Одна клетка оставалась в состоянии покоя до 8 сут, тогда как другая начинала размножаться экспоненциально со временем удвоения, равным 12 ч. Еще чаще (приблизительно в 40 % случаев) асимметрично делились клетки CD34⁺ CD38⁻.

Асимметричное деление может выполнять разные функции, связанные с самоподдержанием стволовых клеток. Например, у дрожжей *S. cerevisiae* в результате асимметричного деления отпочковываются дочерние клетки, которые оказываются меньше и моложе материнских (возрастная асимметрия), что определяется по числу делений, которые они могут совершить. В результате такого деления дочерние клетки не наследуют экстрахромосомных циклических рибосомных ДНК, которые накапливаются в материнских клетках и вызывают их репликативное старение (Sinclair, Guarente, 1997). Имеются данные, согласно которым при асимметричном делении образуются дочерние клетки, которые не получают по-

врежденных окислением белков (Aguilaniu et al., 2003) и не получают поврежденных митохондрий (Lai et al., 2002).

В эмбриональном развитии мышей асимметричное деление направлено на регулирование числа нейтральных стволовых клеток. На стадии 12—16 сут гестации в вентрикулярной зоне мозга обнаруживается большое количество апоптотических клеток и одновременно повышается экспрессия церамида. Биберих и соавторы (Bieberich et al., 2003) показали, что в это время нейральные прогениторные клетки делятся таким образом, что в них происходит асимметричное распределение нестина и PAR-4 (prostate apoptosis response 4). В результате такого деления одна дочерняя клетка оказывается нестин-PAR-4⁺, в которой повышенное содержание церамида вызывает апоптоз, а другая клетка, не экспрессирующая PAR-4, была нестин-положительной и не подвергалась апоптозу.

В стволовых клетках асимметричное деление может обеспечивать защиту генома в результате косегрегации вновь синтезированной ДНК в дочерние клетки, коммитированные к дифференциации, и сохранения матричной ДНК в стволовых клетках (Smith, 2004; Shinin et al., 2006). Этот механизм может защищать стволовые клетки от ошибок репликации и опухолевой трансформации, как предположил Кернс (Cairns, 1975). Возможно, сохранение интактной матричной ДНК является наиболее важной задачей асимметричного деления в стволовых клетках.

Асимметричное деление стволовых клеток еще не означает окончательного решения судьбы дочерних клеток. Длительное время существовало убеждение в том, что транзиторные клетки необратимо выходят из компартамента стволовых клеток и движение может быть только в одном направлении — от стволовых к транзиторным и терминально дифференцированным клеткам. Однако постепенно стали появляться данные о том, что между стволовыми и транзиторными клетками вначале нет резкой границы, а, скорее, имеется постепенный переход. После того как стволовые клетки в результате деления дают начало транзиторным клеткам, последние еще некоторое время могут сохранять свойства стволовых клеток. Поттен (Potten, 1998) называет их потенциальными стволовыми клетками и считает, что в норме они относятся к транзиторной популяции, но при определенных условиях, например при повреждении предсуществующих стволовых клеток, могут заместить последние. Представляют интерес экспериментальные данные (Kai, Spradling, 2004), согласно которым в яичнике дрозофилы при усилении экспрессии гена *decapentaplegic* цистодиты, состоящие из 4 и даже 8 начавших дифференцироваться зародышевых клеток и соединенных между собой особой структурой — фусомой, — могут эффективно возвращаться на стадию одиночных стволовых клеток. Сперматогонии дрозофилы, которые начали дифференциацию, при определенных условиях также могут вернуться в состояние стволовых клеток (Brawley, Matunis, 2004). Еще один пример приобретения транзиторными клетками свойств стволовых клеток описали Феррарис и соавторы (Ferraris et al., 2000) на примере роговицы глаза кролика. Эта модель удобна тем, что клетки центральной части роговицы являются транзиторными, тогда как стволовые клетки сосредоточены в области лимба. Феррарис и соавторы объединяли эпителий роговицы глаза кролика с дермой эмбрионов мыши (дорсальной, верхней губы и подошвы). Полученные результаты показывают, что клетки роговицы глаза взрослого животного отвечают на специфические стимулы эм-

бриональной дермы. Сначала появляется новый базальный слой клеток, в котором не экспрессируются кератины роговицы (в частности, K12) и клетки приобретают сходство со стволовыми клетками эпидермиса, а затем появляются пилосебационные единицы или потовые железы (в зависимости от типа дермы); и наконец, в верхних участках появляется экспрессия кератинов эпидермального типа (K10). Таким образом, в определенном микроокружении (при действии внешних сигналов) могут происходить дедифференциация транзиторных клеток и их возвращение в состояние стволовых.

Обнаружение стволовых клеток в опухолях изменило взгляд на туморогенез (Al-Hajj, Clarke, 2004; Clarke, Fuller, 2006). Оказалось, что рост опухолей поддерживается за счет небольшой фракции стволовых клеток. Первые данные о существовании небольшой субпопуляции раковых стволовых клеток, которые способны самоподдерживаться и давать все компоненты гетерогенной опухоли, были получены при изучении острой миелогенной лейкемии. Было показано, что популяция лейкемических клеток организована в виде иерархии клеток, которая возникает из примитивной гемапоэтической клетки (Bonnett, Dick, 1997). Эти авторы показали, что лишь минорная часть лейкемических клеток сохраняет плюрипотентность, необходимую для того, чтобы привить опухоль в костном мозге мышей NOD-SCID. В коже источником карцином являются стволовые клетки волосяного фолликула и межфолликулярного эпидермиса (Morris, 2000).

В связи с этим возникает вопрос: как в нормальных тканях стволовые клетки дают начало опухолевому росту? В нескольких работах показана связь между поляризацией стволовых клеток, асимметричным делением и опухолевым ростом. В 1970-е годы у дрозофилы, оказавшейся исключительно удобным объектом для изучения туморогенеза, были открыты гены, которые позже были обозначены как опухолевые супрессоры (Gateff, 1978). Первым был открыт ген *l(2)gl* (*lethal giant larvae*), потеря функции которого вызывала образование опухоли. К настоящему времени обнаружены десятки генов, инактивация которых вызывает образование опухолей в большом числе тканей — от доброкачественных гиперплазий до злокачественных неоплазм. Среди наиболее известных примеров можно назвать инвазивные нейробластомы, которые индуцируются мутациями *dlg* (*disc large*), *scrib* (*scribble*), *l(2)gl* и *brat*, причем известно, что эти гены необходимы для поддержания поляризации клеток и асимметричного деления (Bilder, 2000; Ohshiro, 2000), а при их инактивации образуются опухоли. В нейробластах личинки дрозофилы пролиферация регулируется путем сегрегации фактора Brat (Brain Tumor) и транскрипционного фактора Prospero совместно с адапторным белком Miranda только в одну из дочерних клеток (Betschinger et al., 2006; Lee et al., 2006). Оба эти фактора необходимы для того, чтобы ограничить пролиферацию одной из двух дочерних клеток. Если Prospero регулирует транскрипцию генов клеточного цикла, то Brat действует как посттранскрипционный ингибитор dMyc. У мутантов по *brat* и *prospero* обе дочерние клетки ведут себя как нейробласты, что вследствие их неограниченной пролиферации приводит к образованию опухолей мозга. В семенных канальцах дрозофилы нарушение асимметричного деления герминативных стволовых клеток и беспорядочное накопление стволовых клеток вызывается мутациями генов *apcl* и *apc2* (Yamashita et al., 2003). Эти гены гомологичны

гену APC (Adenomatous Polyposis Coli), который является супрессором опухолевого роста. Вопрос о том, участвуют ли гомологи генов, контролирующих асимметричное деление у дрозофилы, сходным образом в формировании асимметричного деления у млекопитающих и предотвращения опухолевого роста, требует изучения.

Приведенные данные позволяют наметить связь между поляризацией клеток, ориентацией деления стволовых клеток, архитектурой ткани и образованием опухолей. При асимметричном делении стволовых клеток только одна из двух дочерних клеток остается стволовой, тогда как другая клетка дифференцируется и выполняет специализированные функции. Пролиферацию стволовой клетки строго контролирует ниша, в которой поддерживается асимметричное деление. Нарушение асимметричного деления выражается в том, что обе разделившиеся клетки сохраняют способность к пролиферации и с каждым делением число этих недифференцированных клеток увеличивается, в результате чего может нарушиться архитектура ткани и наступить опухолевый рост.

Список литературы

- Aguilaniu H., Gustafsson L., Rigoulet M., Nyström T. 2003. Asymmetric inheritance of oxidatively damaged proteins during cytokinesis. *Science*. 299: 1751—1753.
- Albertson R., Doe C. Q. 2003. Dlg, Scrib and Lgl regulate neuroblast cell size and mitotic spindle asymmetry. *Nature Cell Biol.* 5: 166—170.
- Al-Hajj M., Clarke M. F. 2004. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene*. 23: 7274—7282.
- Betschinger J., Mechtler K., Knoblich J. A. 2006. Asymmetric segregation of the tumor suppressor Brat regulates self-renewal in *Drosophila* neuron stem cells. *Cell* 124: 1241—1253.
- Bieberich E., Mac Kinnon S., Silva J., Noggle S., Condie B. G. 2003. Regulation of cell death in mitotic neuronal progenitor cells by asymmetric distribution of prostate apoptosis response 4 (PAR-4) and simultaneous elevation of endogenous ceramide. *J. Cell Biol.* 162: 469—479.
- Bilder D., Li M., Perriman N. 2000. Cooperative regulation of cell polarity and growth by *Drosophila* tumor suppressors. *Science*. 289: 113—116.
- Bonnett D., Dick J. E. 1997. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 3: 730—737.
- Brawley C., Matunis E. 2004. Regeneration of male germline stem cells by spermatogonial dedifferentiation *in vitro*. *Science*. 304: 1331—1334.
- Cairns J. 1975. Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature*. 255: 197—200.
- Cayouette M., Raff M., Koster R. W., Fraser S. E. 2002. Asymmetric segregation of Numb: a mechanism for neural specification from *Drosophila* to mammals. *Nature Neurosci.* 5: 1265—1269.
- Chenn A., McConnell S. K. 1995. Cleavage orientation and asymmetric inheritance of Notch1 immunoreactivity in mammalian neurogenesis. *Cell*. 82: 631—641.
- Clarke M. F., Fuller M. 2006. Stem cells and cancer: two faces of Eve. *Cell*. 124: 1111—1115.
- Deng W., Lin H. 1997a. Spectrosomes and fusomes anchor mitotic spindles during asymmetric germ cell divisions and facilitate the formation of a polarized microtubule array for oocyte specification in *Drosophila*. *Develop. Biol.* 189: 79—94.
- Deng W., Lin H. 1997b. Spectrosomes and fusomes are essential for anchoring mitotic spindles during asymmetric germ cell divisions and for the microtubule-based RNA transport during oocyte specification in *Drosophila*. *Develop. Biol.* 189: 95—99.
- Drubin D. G., Nelson W. J. 1996. Origins of cell polarity. *Cell*. 84: 335—344.
- Faubert A., Lessard J., Sauvageau G. 2004. Are genetic determinants of asymmetric stem cell division active in hematopoietic stem cells? *Oncogene*. 23: 7247—7255.
- Ferraris C., Chevalier G., Favier B., Jahoda C. A. B., Dhouailly D. 2000. Adult corneal epithelium basal cells possess the capacity to activate epidermal, pilosebaceous and sweat gland genetic programs in response to embryonic dermal stimuli. *Development*. 127: 5487—5495.
- Gallagher K., Smith L. G. 1996. Asymmetric cell division and cell fate in plants. *Curr. Opin. Cell Biol.* 9: 842—848.
- Gateff E. 1978. Malignant neoplasms of genetic origin in *Drosophila melanogaster*. *Science*. 200: 1448—1459.
- Guo S., Kempus K. J. 1996. Molecular genetics of asymmetric cleavage in the early *Caenorhabditis elegans* embryo. *Curr. Opin. Genet. Develop.* 6: 408—415.
- Haydar T. F., Ang E. Jr., Rakic P. 2003. Mitotic spindle rotation and mode of cell division in the developing telencephalon. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 100: 2890—2895.
- Horvitz H. R., Herskowitz I. 1992. Mechanisms of asymmetric cell division: two Bs or not two Bs, that is the question. *Cell*. 68: 237—255.
- Huang S., Law P., Francis K., Palsson B. O., Ho A. D. 1999. Symmetry of initial cell division among primitive hematopoietic progenitors is independent of ontogenetic age and regulatory molecules. *Blood*. 94: 2595—2604.
- Kadyk L. C., Kimble J. 1998. Genetic regulation of entry into meiosis in *Caenorhabditis elegans*. *Development*. 125: 1803—1813.
- Kai T., Spradling A. 2004. Differentiating germ cells can revert into functional stem cells in *Drosophila melanogaster* ovaries. *Nature*. 428: 564—596.
- Kaltschmidt J. A., Davidson C. M., Brown N. H., Brand A. H. 2000. Rotation and asymmetry of the mitotic spindle direct asymmetric cell division in the developing central nervous system. *Nature Cell Biol.* 2: 7—12.
- Kiger A. A., Jones D. L., Schulz C., Rogers M. B., Fuller M. T. 2001. Stem cell self-renewal specified by JAK-STAT activation in response to a support cell cue. *Science*. 294: 2542—2545.
- Kirk D., Kaufman M., Keeling R., Stamer K. 1991. Genetic and cytoplasmic control of the asymmetric divisions that pattern the *Volvox* embryo. *Development*. 1 (Suppl.): 67—82.
- Knoblich J. A. 2001. Asymmetric cell division during animal development. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 2: 11—20.
- Knoblich J. A., Jan L. Y., Jan Y. N. 1995. Asymmetric segregation of Numb and Prospero during cell division. *Nature*. 377: 624—626.
- Korn A. P., Henkelman A., Ottensmeyer F. P., Till J. E. 1973. Investigations of a stochastic model of haemopoiesis. *Eptl. Haematol.* 1: 362—375.
- Kraut R., Campos-Ortega J. A. 1996. Inscuteable, a neural precursor gene of *Drosophila*, encodes a candidate for a cytoskeleton adaptor protein. *Develop. Biol.* 174: 65—81.
- Kraut R., Chia W., Jan L. Y., Jan Y. N., Knoblich J. A. 1996. Role of *inscuteable* in orienting asymmetric cell division in *Drosophila*. *Nature*. 383: 50—55.
- Kusch J., Liakopoulos D., Barral Y. 2003. Spindle asymmetry: a compass for the cell. *Trends Cell Biol.* 13: 562—568.
- Lai C.-Y., Jaruga E., Borghouts C., Jazwinski S. M. 2002. A mutation in the ATP2 gene abrogates the age asymmetry between mother and daughter cells of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics*. 162: 73—87.
- Lamprecht J. 1990. Symmetric and asymmetric cell division in rat corneal epithelium. *Cell Tissue Kinet.* 23: 203—216.
- Lawler M. L., Brun Y. V. 2006. A molecular beacon defines bacterial cell asymmetry. *Cell*. 124: 891—893.
- Lechler T., Fuchs E. 2005. Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin. *Nature*. 437: 275—280.
- Lee C.-Y., Brian D., Wilkinson B. D., Siegrist S. E., Wharton R. P., Doe C. Q. 2006. Brat is a Miranda cargo protein that promotes neuronal differentiation and inhibits neuroblast self-renewal. *Develop. Cell*. 10: 441—449.

- Li P., Yang X., Wasser M., Cai Y., Chia W. 1997. Inscuteable and Staufen mediate asymmetric localization and segregation of prospero RNA during *Drosophila* neuroblast cell divisions. *Cell*. 90: 437—447.
- Liakopoulos D., Kusch J., Grava S., Vogel J., Barral Y. 2003. Asymmetric loading of Kar9 onto spindle poles and microtubules ensures proper spindle alignment. *Cell*. 112: 561—574.
- Lin H., Schagat T. 1997. Neuroblasts: a model for the asymmetric division of stem cells. *Trends in Genet.* 13: 33—39.
- Lin H., Spradling A. C. 1997. A novel group of pumilio mutations affects the asymmetric division of germline stem cells in the *Drosophila* ovary. *Development*. 124: 2463—2476.
- Lu B., Roegiers F., Jam L. Y., Jan Y. N. 2001. Adherens junctions inhibit asymmetric division in the *Drosophila* epithelium. *Nature*. 409: 522—525.
- Morris R. J. 2000. Keratinocyte stem cells: targets for cutaneous carcinogens. *J. Clin. Invest.* 106: 3—8.
- Mottison S. J., Kimble J. 2006. Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature*. 441: 1068—1074.
- Nelson W. J. 1992. Regulation of cell surface polarity from bacteria to mammals. *Science*. 258: 948—955.
- Newton A., Ohta N. 1990. Regulation of the cell division cycle and differentiation in bacteria. *Ann. Rev. Microbiol.* 44: 689—719.
- Ohshiro T., Yagami T., Zhang C., Matsuzaki F. 2000. Role of cortical tumour-suppressor proteins in asymmetric division of *Drosophila* neuroblast. *Nature*. 408: 593—596.
- Osgood E. E. 1957. A unifying concept of the etiology of the leukemias, lymphomas and cancers. *J. Nat. Cancer Inst.* 18: 155—158.
- Potten C. S. 1998. Stem cells in gastrointestinal epithelium: numbers, characteristics, and death. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B.* 353: 821—830.
- Rajendran L., Masilamani M., Solomon S., Tikkanen R., Stuermer C. A., Plattner H., Illges H. 2003. Asymmetric localization of flotillins/reggies in preassembled platforms confers inherent polarity to hematopoietic cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 100: 8241—8246.
- Roegiers F., Jan Y. N. 2004. Asymmetric cell division. *Curr. Opin. Cell Biol.* 16: 195—205.
- Schierenberg E. 2001. Three sons of fortune: early embryogenesis, evolution and ecology of nematodes. *BioEssays*. 23: 841—847.
- Seery J. P., Watt F. M. 2000. Asymmetric stem-cell divisions define the architecture of human oesophageal epithelium. *Curr. Biol.* 10: 1447—1450.
- Shen C.-P., Jan L. Y., Jan Y. N. 1997. Miranda is required for asymmetric localization of Prospero during mitosis in *Drosophila*. *Cell*. 90: 449—458.
- Shen Q., Zhong W., Jan Y. N., Temple S. 2002. Asymmetric number distribution is critical for asymmetric cell division of mouse cerebral cortical stem cells and neuroblasts. *Development*. 129: 4843—4853.
- Shinin V., Gayraud-Morel B., Gomés D., Tajbakhsh S. 2006. Asymmetric division and cosegregation of template DNA strands in adult muscle satellite cells. *Nature Cell Biol.* 8: 677—687.
- Sinclair D. A., Guarente L. 1997. Extrachromosomal rDNA circles — a cause of aging in yeast. *Cell*. 91: 1033—1042.
- Smith G. H. 2004. Label-retaining epithelial cells in mouse mammary gland divide asymmetrically and retain template DNA strands. *Development*. 132: 681—687.
- Strome S. 1989. Generation of cell diversity during early embryogenesis in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Int. Rev. Cytol.* 114: 81—123.
- Till J. E., McCullouch E. A., Siminovitch L. 1964. A stochastic model of stem cell proliferation based on the growth of spleen-colony forming cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 51: 29—36.
- Tulina N., Matunis E. 2001. Control of stem cell self-renewal in *Drosophila* spermatogenesis by JAK-STAT signaling. *Science*. 294: 2546—2549.
- Watt F. M., Hogan B. L. M. 2000. Out of Eden: stem cells and their niches. *Science*. 287: 1427—1430.
- Wolpert L. 1988. Stem cells: a problem in asymmetry. *J. Cell Sci.* 10 (Suppl.): 1—9.
- Yamashita Y. M., Jones D. L., Fuller M. T. 2003. Orientation of asymmetric stem cell division by the APC tumor suppressor and centrosome. *Science*. 301: 1547—1550.
- Yu F., Morin X., Cai Y., Yang X., Chia W. 2000. Analysis of partner of *inscuteable*, a novel player of *Drosophila* asymmetric division, reveals two distinct steps in Inscuteable apical localization. *Cell*. 100: 399—409.
- Zhang J., Niu C., Ye L. et al. 2003. Identification of the hematopoietic stem cell niche and control of the niche size. *Nature*. 425: 836—841.

Поступила 14 III 2007

POLARIZATION AND ASYMMETRIC DIVISION OF STEM CELLS

V. V. Terskikh¹, A. V. Vasiliev, E. A. Vorotelyak

N. K. Koltzov Institute of Developmental Biology, Moscow;

¹ e-mail:terskikh@bk.ru

Asymmetric cell division observed in many groups of organisms has similar mechanisms suggesting conservatism of the process. Asymmetric division of stem cells that reside in their niches is aimed to regulation of cell proliferation and genome stability maintenance. But stem cells may also divide symmetrically depending on situation. Alteration of mechanisms of asymmetric division might be one of the factors of neoplasm growth.

Key words: asymmetric division, stem cells, niche.