

ЦЕНТРОСОМА КАК «МОЗГ» ЖИВОТНОЙ КЛЕТКИ

© Л. А. Мамон

*Кафедра генетики и селекции С.-Петербургского государственного университета;
электронный адрес: mamon@lm2010.spb.edu*

Центросома является центром нуклеации и концентрации минус-концов микротрубочек, ориентированных плюсом-концами в сторону ядра и хромосом или клеточного кортекса. В районе центросомы пересекаются сигнальные пути и концентрируются сигнальные молекулы, контролирующие продвижение клетки по клеточному циклу. Способность центросомы к редупликации предполагает существование матричных элементов, которые до сих пор остаются гипотетическими. Присутствие РНК в составе центросомы делает привлекательным предположение о том, что важную роль в биогенезе центросомы играют особые РНК, среди которых могут быть нетранслируемые, имеющие структурное назначение и регулируемые на уровне трансляции. Участвуя в определении клеточной полярности, центросомы на конечных этапах дифференциации специализированных клеток становятся основой формирования ресничек и жгутиков, обеспечивающих функционирование секреторных клеток и сперматозоидов.

Ключевые слова: микротрубочки, реснички и жгутики, веретено деления, РНК центросом.

Центросома — главный центр, организующий микротрубочки (МТ) в животной клетке. Она получила такое название за центральное положение в клетке. Центросома играет важную роль во многих клеточных процессах, включая внутриклеточный транспорт, клеточные деления и формирование клеточной полярности (Glover et al., 1993; Kellogg et al., 1994). До редупликации центросома содержит пару центриолей — материнскую и дочернюю, которые перпендикулярны друг другу и состоят из 9 триплетов МТ. Комплекс белков, который формирует матрикс центросомы, называется околоцентриольным материалом (PCM, pericentriolar material) (Stearns, Miney, 1997; Lange, 2002; Tsou, Stearns, 2006a). Важнейшим компонентом околоцентриольного материала является γ -тубулин. От него в первую очередь зависит способность центросомы к нуклеации микротрубочек (Zheng et al., 1995). От центросом в цитоплазму отходят МТ, которые могут взаимодействовать как с хромосомами при формировании веретена деления, так и с клеточным кортексом (Fant et al., 2004; Kwon, Scholey, 2004).

Роль центросом в нуклеации и поддержании минус-концов микротрубочек

Во время деления клетки центросомы располагаются на полюсах веретена (рис. 1), для сборки которого существенными являются следующие процессы: 1) нуклеация МТ, инициированная комплексами, содержащими γ -тубулин (Zheng et al., 1995); 2) стимуляция нуклеации МТ и стабилизация полимеризованных молекул с участием белков MAP (microtubule associated protein) (Porov et al., 2002); 3) концентрация минус-концов уже существующих МТ в районе центросом с помощью динеина и других белков (Heald et al., 1996, 1997).

Полимер МТ образуется из гетеродимеров α - и β -тубулина, причем для МТ характерна внутренняя полярность: α -тубулин ориентирован в направлении медленно растущего минус-конца МТ, а β -тубулин — в направлении быстро растущего плюсом-конца (Nogales et al., 1999; Moritz, Agard, 2001; Noetzel et al., 2005).

Центросома является областью активной инициации образования МТ и их роста плюсом-концом вперед, т. е. от центросомы в цитоплазму (Vorobjev, Chentsov, 1983; Howard, Human, 2003; Bartolini, Gundersen, 2006). Однако нуклеация МТ может происходить и независимо от центросом (Wiese, Zheng, 2006). Затравкой для нуклеации служит γ -тубулин, входящий в состав кольцевого комплекса γ -TuRC (γ -tubulin ring complex). γ -Тубулин служит в качестве матрицы при добавлении новых субъединиц тубулина в процессе построения МТ (Zheng et al., 1995; Stearns, Miney, 1997; Wiese, Zheng, 1999; Moritz, Agard, 2001; Stearns, 2001; Job et al., 2003; Wiese, Zheng, 2006). Уменьшение концентрации γ -тубулина приводит к уменьшению количества МТ, а увеличение его концентрации ведет к формированию мультиполярных веретен (Müller et al., 2006). Для функционирования кольцевого комплекса γ -тубулина несущественна его локализация в центросомах или сохранение целостности центросом (Müller et al., 2006).

МТ состоят из 10—15 протофиламентов, прилегающих друг к другу латеральными поверхностями. Тем самым МТ представляет собой полый цилиндр диаметром около 25 нм (Wiese, Zheng, 1999). Нуклеация микротрубочек *in vivo* происходит при относительно низкой концентрации тубулинов, однако *in vitro*, если концентрация субъединиц тубулина достаточно высока, может происходить самосборка МТ. Главным ограничением образования МТ является процесс их инициации. Эта проблема в клетке решается таким образом, что нуклеация МТ происходит

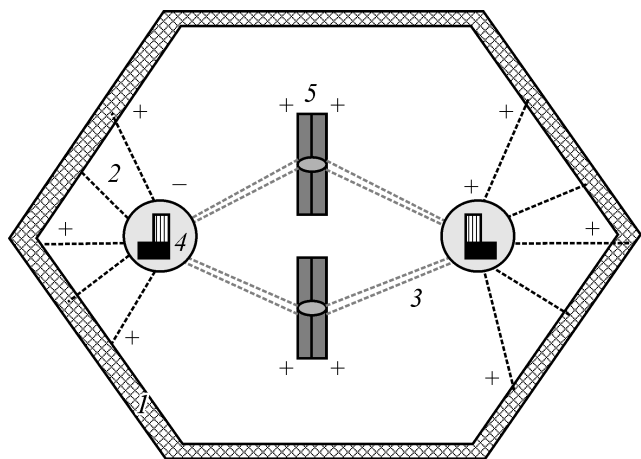


Рис. 1. Клетка на стадии метафазы.

1 — клеточный кортекс; 2 — радиальные (астральные) микротрубочки (МТ); 3 — хромосомные МТ; 4 — centrosома с центриолями, имеющими ортогональную ориентацию и околоцентриольный материал (темным цветом обозначена родительская центриоль, светлым — дочерняя); 5 — хромосома.

в специально предназначенных для этого структурах, которые называются центрами организации МТ (МТОС, microtubule-organizing centers). У большинства животных МТОС — это centrosома (Wiese, Zheng, 1999). Такие центры осуществляют контроль формирования сети МТ как во времени, так и в пространстве и обеспечивают концентрацию факторов, контролирующих продвижение клетки по клеточному циклу, и взаимодействие сигнальных путей клетки.

Как правило, минус-концы МТ сохраняют связь с МТОС, а плюс-концы продолжают расти и, удаляясь от МТОС, достигают хромосом или клеточного кортекса (Kinoshita et al., 2002; Gard et al., 2004). В зависимости от этого МТ разделяют соответственно на хромосомные и радиальные. В районе centrosомы происходит закоривание свободных минус-концов МТ (рис. 1). Если этого не происходит, МТ быстро разбираются (Vorobjev, Chentsov, 1983; Keating et al., 1997). Однако в тех клетках, например нейронах, для которых в процессе дифференциации характерно освобождение минус-концов МТ от связи с centrosомами, минус-концы МТ стабилизируются с участием белка динеина (Baird et al., 2004; Bartolini, Gundersen, 2006). Увеличение числа МТ происходит и за счет их разрезания с участием белка катанина (McNally et al., 2006; Poll-Mecak, Vale, 2006). Отделившиеся МТ способны формировать сеть, не связанную с centrosомой (Bartolini, Gundersen, 2006; Poll-Mecak, Vale, 2006).

Динамичное поведение МТ в цитоплазме регулируется главным образом белком XMAP215, который принадлежит к консервативному семейству белков, взаимодействующих с МТ (MAP, microtubule-associated proteins) и способствующих образованию МТ при сборке веретена деления (Kinoshita et al., 2002; Usui et al., 2003; Gard et al., 2004; Holmfeldt et al., 2004). Белок XMAP215, с одной стороны, стимулирует скорость роста МТ, а с другой — противостоит активности фактора XKCM1/МСАК (Xenopus kinesin — catastrophe modulator 1/mitotic centromere-associated kinesin), определяющего быструю дестабилизацию МТ (Tournéize et al., 2000; Noetzel et al., 2005). Путем смешивания белков ксенопуса XMAP215 и МСАК с тубулинами *in vitro* смогли проследить за динамикой МТ (Ki-

noshita et al., 2001). Показали, что для динамичного процесса образования МТ существенным является соотношение количества белков MAP215 и XKCM/МСАК (Kinoshita et al., 2001; Noetzel et al., 2005). Поскольку эти белки локализируются в centrosомах, можно предположить, что они вовлечены в регуляцию роста МТ из centrosом (Kinoshita et al., 2002; Gard et al., 2004).

У дрозофилы представители семейства XMAP215 взаимодействуют с факторами D-TACC (*Drosophila*-transforming acidic coiled coil) (Cullen, Ohkura, 2001; Lee et al., 2001). Мутанты по генам TACC уменьшают число МТ и предотвращают локализацию белков из семейства XMAP215 в centrosомах или на веретене у разных организмов: *D. melanogaster* (Cullen, Ohkura, 2001; Lee et al., 2001), *Caenorhabditis elegans* (Le Bot et al., 2003), *Saccharomyces cerevisiae* (Usui et al., 2003) и *Homo sapiens* (Gergely et al., 2003). Функция белка TACC3 состоит в модификации активности белка XMAP215. В составе комплекса XMAP215—TACC3 белок XMAP215 эффективно подавляет активность фактора МСАК, дестабилизирующего МТ, причем присутствие белка XMAP215 необходимо для роста МТ как от centrosом, так и от хромосом (Tournéize et al., 2000).

МТ — высокодинамичный белковый полимер (Desai, Mitchison, 1997), который формирует цитоскелет. Поскольку МТ растут очень быстро при добавлении XMAP215, полагают, что XMAP215 способствует присоединению к МТ более длинного олигомера тубулинов (Kerssemakers et al., 2006). Хотя centrosома сама по себе не нужна для формирования митотического веретена, она обеспечивает необходимую скорость и правильность этого процесса (Wadsworth, Khodjakov, 2004).

В период интерфазы centrosомы отвечают за формирование упорядоченной сети цитоплазматических МТ, которая определяет клеточную полярность, клеточную подвижность и транспорт органелл в направлении клеточного центра или от него с помощью моторных белков (Rieder et al., 2001; Sluder, 2005).

Роль моторного белка динеина в биогенезе centrosомы

На полюсах митотического веретена пучки МТ притягиваются друг к другу моторным белком динеином (McGrail, Hays, 1997; Goshima et al., 2005; Бураков, Надеждина, 2006). Для стягивания МТ в районе полюса веретена необходимы не только динеины, но и белки NuMA (nuclear-mitotic apparatus protein), который взаимодействует как с МТ, так и с динеином. Динеин перемещает белок NuMA к минус-концам МТ, т. е. от хромосом к centrosомам, где белок NuMA и образует шивки между МТ, возможно при непосредственном участии динеина (Heald et al., 1997; McGrail, Hays, 1997; Fant et al., 2004; Goshima et al., 2005).

Наличие centrosом, берущих на себя организующую роль, по-видимому, уменьшает возможность образования мультиполярного веретена деления, образование которого может стать причиной дестабилизации генома. Динеин вовлечен как в захват МТ кинетохорами в прометафазе, так и в удалении белков контрольной точки (checkpoint) из кинетохоров перед началом анафазы. При отсутствии или подавлении активности динеина происходит задержка митоза в метафазе (Sharp et al., 2000b). Если ингибировать динеин, система МТ в интерфазной клетке перестает быть

радиальной и превращается в запутанную сеть (Quintyne, Schroer, 2002).

Динеин нужен для расхождения centrosom, которые после редупликации движутся по ядерной оболочке (Sharp et al., 1999). Нарушение миграции centrosom является причиной дефектов в формировании веретена и часто ведет к формированию мультиполярных веретен (Robinson et al., 1999). Полагают, что разделение centrosom в профазе динеин осуществляет с помощью астральных МТ, которые плюс-концом закреплены в клеточном кортексе (Vaisberg et al., 1993; Busson et al., 1998; Sharp et al., 2000a).

Связываясь с наружной поверхностью оболочки ядра перед началом митоза, динеин играет важную роль в разрушении оболочки ядра в профазе митоза (Salina et al., 2002). Нарушение связывания динеина с ядерной оболочкой (ЯО) приводит к задержке митоза (Salina et al., 2002). Взаимодействуя с ЯО, динеин действует как моторный белок, движение которого направлено в сторону минус-концов МТ, т. е. к centrosome. Двигаясь по МТ, динеин, связанный с ЯО, начинает тянуть ее в сторону centrosom. Создается натяжение ЯО, которое максимально на стороне, противоположной по отношению к расположению centrosom, где и происходит разрыв ЯО. МТ, нарастающие с плюс-конца, возможно, толкают ЯО к центру ядра, формируя инвагинацию ЯО в районе centrosom (Aitchison, Rout, 2002; Beaudouin et al., 2002; Salina et al., 2002). Однако для разрыва ЯО недостаточно активностей МТ и динеина. Деполимеризация МТ, индуцированная нокадазолом, или разрушение centrosom лазером не могут воспрепятствовать разрыву ЯО (Georgatos et al., 1997; Hinchcliffe et al., 2001), поскольку целостность ЯО нарушается и из-за фосфорилирования компонентов ядерных поровых комплексов, что приводит к их частичной разборке (Margalit et al., 2005).

Важной функцией динеина является транспорт клеточных компонентов по МТ к минус-концу МТ, т. е. в район centrosom. В клетке можно наблюдать белковые агрегаты, которые по МТ перемещаются по направлению к centrosome или от нее (Fabunmi et al., 2000). Динеин собирает в район centrosom белки, необходимые для ее функционирования.

Составные компоненты centrosom

Одно из назначений центриолей — организовывать околоцентриольный материал в дискретные, стабильные структуры. В centrosome присутствует около 100 белков, входящих в состав центриольного материала. Это прежде всего белки динеин, центриолин и перицентрин, киназа Polo и γ -тубулин (Megraw et al., 2002). Одним из важнейших белков, локализующихся в районе centrosom, является centrosomin (Cnn, centrosomin) (Stearns, Miney, 1997; Megraw et al., 2002). Cnn, по-видимому, создает условия для локализации комплекса γ -тубулина в районе centrosom (Terada et al., 2003).

Кроме того, в centrosom присутствуют такие белки, как TACC и XMAP215. Белок TACC является гомологом белка маскина (maskin) (Stebbins-Boas et al., 1999). Известно, что белок маскин, взаимодействуя с фактором инициации трансляции eIF4E, играет очень важную роль в регуляции трансляции локализованных мРНК, содержащих элемент цитоплазматического полиаденилирования — CPE-содержащих мРНК (CPE — cytoplasmic polyadenylation element) (рис. 2), в том числе и мРНК *cyclin B* (Barnard et al., 2005). Взаимодействие белка маскина с фактором eIF4E предотвращает формирование комплекса, иницирующего трансляцию. Фосфорилирование белка CPEB (CPE-binding protein) способствует как каскаду событий, связанных с цитоплазматическим полиаденилированием мРНК, так и формированию комплекса, иницирующего трансляцию. Белок TACC3 человека и мыши и его ортолог D-TACC у дрозофилы содержат эволюционно консервативный домен, который определяет взаимодействие с centrosomами и МТ (Gergely et al., 2000). В эмбрионах *Xenopus* с веретеном и centrosomой связаны не только белки CPEB и маскин (TACC), но и CPE-содержащие мРНК *Xbub3* и *cyclin B1*, трансляция которых может регулироваться по механизму цитоплазматического полиаденилирования—деаденилирования с участием белков CPEB и маскина (Groisman et al., 2000, 2002; Huang, Richter, 2004). Агенты, блокирующие трансляцию, индуцируемую полиаденилированием, нарушают и клеточные деления, при этом в эмбрионах дрозофилы наблюдаются ано-

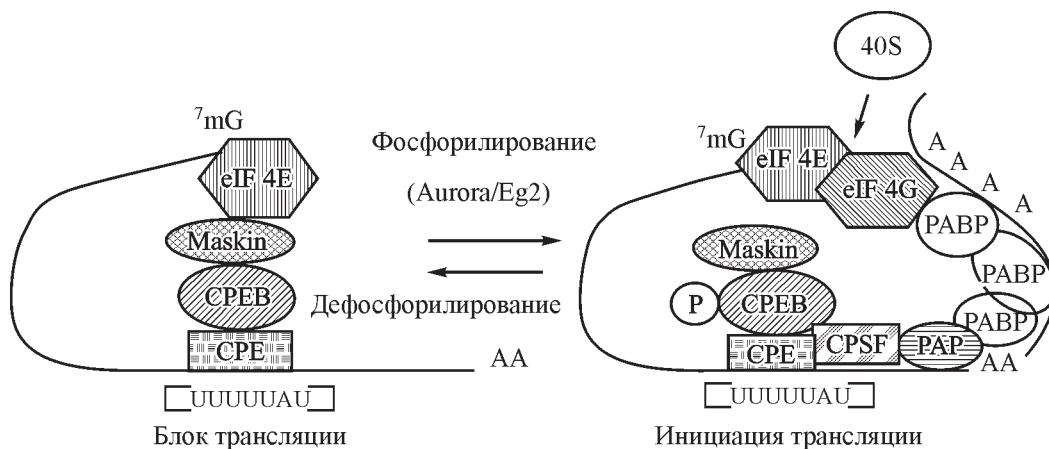


Рис. 2. Механизм регуляции трансляции мРНК, содержащих элемент цитоплазматического полиаденилирования (CPE, cytoplasmic polyadenylation element — UUUUUAU).

eIF 4E и eIF 4G — факторы, взаимодействие которых необходимо для образования комплекса, иницирующего трансляцию; CPEB — CPE-binding protein — белок, взаимодействующий с элементом цитоплазматического полиаденилирования CPE; CPSF — cleavage and polyadenylation specificity factor — фактор, взаимодействующий с поли(А)-полимеразой (PAP) и вовлеченный в цитоплазматическое полиаденилирование мРНК; PABP — poly(A)-binding protein — белок, взаимодействующий с последовательностью поли(А); 40S — малая частица рибосомы.

малии веретена деления и дефекты центросом (Groisman et al., 2000). В центросомах обнаруживают и РНК, специфичные для центросом (Alliegro et al., 2006).

РНК в составе центросом

Поскольку редупликация центросом может происходить в отсутствие ядра и контролируется цитоплазматическими и внутренними факторами центросомы (Wong, Stearns, 2003; Sluder, 2005), это позволило предположить (Alliegro et al., 2006), что центросома, как и другие органеллы, например митохондрии или хлоропласты, содержит молекулы, обладающие матричной активностью, т. е. нуклеиновые кислоты. Однако в центросомах никто не обнаруживал ДНК, тогда как РНК там есть (Groisman et al., 2000; Lambert, Nagy, 2002; Huang, Richter, 2004).

Исследуя влияние различных факторов на формирование веретена в экстрактах яиц *Xenopus*, показали, что на этот процесс влияет обработка РНКазой (Blower et al., 2005). Оказалось, что в состав комплексов РНП, важных для сборки веретена, входит фактор Rae1 (Blower et al., 2005), участвующий в ядерном экспорте мРНК (Funabiki, 2005). Поскольку фактор Rae1 взаимодействует с белком маскином (Groisman et al., 2000), предположили (Blower et al., 2005), что такая связь может регулировать локальную трансляцию, обеспечивая синтез регуляторов сборки веретена, тем более что гомолог белка маскина у человека — ТАСС3 — важен для сборки веретена в клетках культуры (Gergely et al., 2003). Однако ингибиторы трансляции не оказывали влияния на сборку веретена, поэтому высказали предположение (Blower et al., 2005) о том, что факторы Rae1 и маскин могут играть и прямую роль в регуляции сборки веретена независимо от локальной трансляции, а РНК, возможно, является структурной основой комплексов, необходимых для сборки веретена. Это согласуется с предположением о том, что нетранслируемые РНК могут служить основой для сборки органелл, не связанных с мембраной (Lipshitz, Smibert, 2000).

Необходимость ассоциации специфических РНК с веретеном может иметь несколько возможных объяснений (Blower et al., 2005): 1) взаимодействие с веретеном может разрешать локальную трансляцию специфических митотических регуляторов, что важно для клеточных делений; 2) специфические мРНК могут прикрепляться к определенной центросоме, чтобы обеспечить необходимое распределение транскриптов в случае асимметричных клеточных делений; 3) РНК могут играть структурную роль в процессе сборки аппарата веретена.

Среди РНК, ассоциированных с центросомами, в ооцитах моллюска *Spisula solidissima* была выявлена snRNA11, которая содержала последовательность, кодирующую консервативный РНК-зависимый полимеразный домен (RNA-directed polymerase domain) (Alliegro et al., 2006). Выравнивание белковой последовательности, соответствующей snRNA11, с известными белковыми последовательностями показало, что РНК-зависимый полимеразный домен snRNA11 гомологичен эволюционно консервативному домену обратной транскриптазы. Кроме snRNA11 в центросомах идентифицировали еще четыре РНК. Все они получили название хромосомных РНК (cnRNA, centrosomal RNA). Предположили (Alliegro et al., 2006), что центросомные РНК могут относиться к элементам собственного генетического аппарата центросом, способного к воспроизводству благодаря присутствию белка, обладающего

активностью обратной транскриптазы. Кроме того, наличие центросомных РНК создает возможность для регуляции синтеза соответствующих белков непосредственно в районе центросомы (Groisman et al., 2000). Поскольку среди локализованных РНК известны такие, которые не кодируют белок (Lipshitz, Smibert, 2000; Huang, Richter, 2004), не исключено, что и в центросомах присутствуют подобные РНК, выполняющие как структурную, так и регуляторную роль (Blower et al., 2005).

Интересно, что обнаружить последовательности, соответствующие центросомным РНК, в ядерном геноме *Spisula solidissima* не удалось (Alliegro et al., 2006). Их не нашли и в базе данных для вирусов и бактерий. Эти данные свидетельствуют в пользу предположения о том, что центросомы, как и другие клеточные органеллы, несут часть генетической машины, необходимой для воспроизводства и функционирования этой органеллы.

Редупликация центросом

Известны два механизма появления новых центриолей — матричный и de novo, хотя и в последнем случае нельзя исключить, что для построения новой центриоли нужна матрица (Beisson, Wright, 2003). Какие молекулы конкретно служат матрицей при построении дочерней центриоли, до сих пор остается неизвестным. Используются ли при этом матрицы первого рода, представляющие собой молекулы нуклеиновых кислот, или это конформационные матрицы, связанные с самосборкой макромолекулярных комплексов и имеющие белковую природу (Инге-Вечтомов, 2003), на этот вопрос еще предстоит ответить.

Интерфазные центросомы дублируются, как только клетка входит в S-фазу клеточного цикла (Wong, Stearns, 2003). Дубликацию центросом инициирует дубликация центриолей (рис. 3). Процесс дубликации центросом на морфологическом уровне понят достаточно хорошо (Bornens, 2002; Lange, 2002; Nigg, 2006). Рост дочерних центриолей происходит в период клеточного цикла — от стадии S до поздней стадии G₂, при этом дочерние центриоли растут ортогонально по отношению к родительским и сохраняют ортогональную конфигурацию до митоза (Bornens, 2002). Редупликация центриолей осуществляется полуконсервативно (Kochanski, Borisy, 1990; Alliegro et al., 2006) и согласована с репликацией ДНК. Нарушение такой согласованности может привести к появлению дополнительных центросом и как следствие — к анеуплоидии (Doxsey, 2002; McDermott et al., 2006).

На стадии G₂ сестринские центросомы, каждая из которых содержит пару центриолей — родительскую и дочернюю, начинают двигаться к противоположным сторонам ядра и к началу митоза принимают участие в формировании полюсов веретена деления (Sluder, 2005).

В конце митоза и на ранней стадии G₁ можно видеть, как пара центриолей в составе каждой центросомы утрачивает четкую ортогональную ориентацию (Bornens, 2002). Разъединение центриолей на молекулярном уровне и их дезориентация происходят в митозе, хотя на стадии G₁ они продолжают прилегать друг к другу (Nigg, 2006; Tsou, Stearns, 2006a). Использование иммунофлуоресцентного окрашивания с помощью антител к разным белкам центросом позволило отличить разъединенные центриоли от центриолей, связанных фибриллами когезии (Tsou, Stearns, 2006b). Именно разъединение центриолей определяет воз-

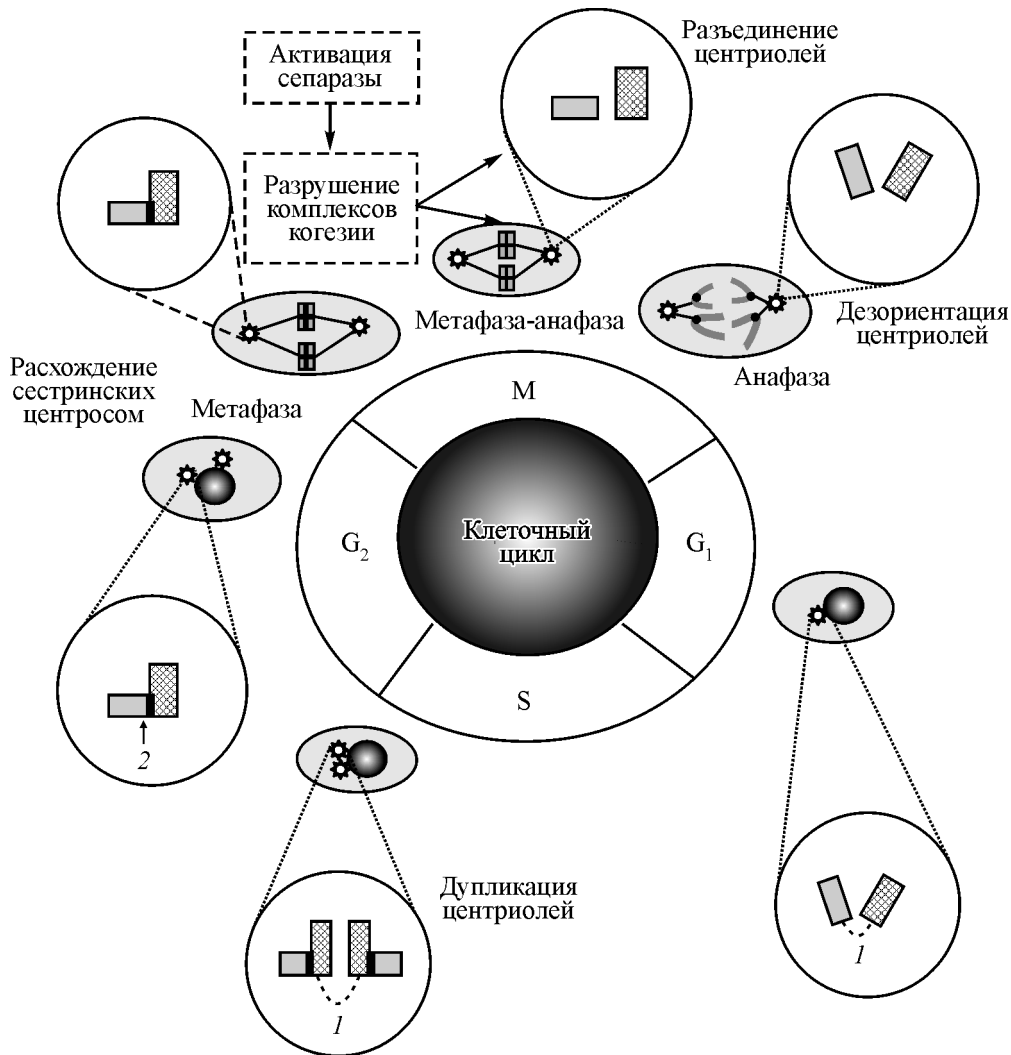


Рис. 3. Цикл центросомы в клеточном цикле.

1 — фибриллы, соединяющие разъединенные центриоли; 2 — белки, обеспечивающие тесную связь (когезию) между родительской и дочерней центриолями после редупликации.

возможность их последующей дупликации, а наличие фибрилл когезии, соединяющих родительскую и дочернюю центриоли после редупликации, является молекулярным блоком, который предотвращает дупликацию центросом в течение поздней S-фазы и стадии G₂ (Tsou, Stearns, 2006b). Благодаря такому блоку дупликация центросом в клеточном цикле происходит только один раз. В период прохождения через митоз и стадию G₁ создаются разрешающие условия или «выдается лицензия» для нового раунда дупликации центриолей в следующей S-фазе. Разъединение центриолей происходит на стадии митоза при активации протеолитического фермента сепаразы. Появление активной сепаразы приводит к разрушению фибрилл когезии и разъединению соединенных центриолей (рис. 3) (Tsou, Stearns, 2006b). Важно отметить, что белок сепаразы, относящийся к сериновым протеазам, запускает и разделение сестринских хроматид, которые после редупликации в S-фазе до стадии митоза остаются связанными между собой белками когезинового комплекса (Nasmyth et al., 2000; Uhlmann, 2004). В анафазе митоза с участием сепаразы происходит расщепление субъединицы когезинового комплекса Scc1, что приводит к разъединению сестринских хроматид (Nasmyth et al., 2000; Holland, Taylor, 2006).

В интерфазе сепаразы ингибируется взаимодействием с белками секурином и циклином B1. В клетках млекопитающих для освобождения сепаразы, приводящего к ее активации, необходима деградация и циклина B1, и секурина (Holland, Taylor, 2006). Высокая концентрация циклина B1 подавляет активацию сепаразы (Gorg et al., 2005).

Таким образом, сепараза оказывается вовлеченной в оба процесса — разъединения центриолей (Tsou, Stearns, 2006b) и разделения сестринских хроматид (Nasmyth et al., 2000). Преждевременное разъединение центриолей до выхода из анафазы приводит к образованию мультиполярных веретен и геномной нестабильности (Hut et al., 2003; McDermott et al., 2006). Преждевременное разделение сестринских хроматид также вызывает нарушение сегрегации хромосом (Nasmyth et al., 2000). Механизм ограничения дупликации центросом, разрешающий им дублироваться один раз в течение клеточного цикла, напоминает контроль, который предотвращает многократные раунды репликации ДНК в клетке (Tsou, Stearns, 2006a). Однако если механизм репликации ДНК понятен достаточно хорошо, молекулярный механизм дупликации центриолей остается неизвестным. Непонятно, как клетка обеспечивает построение только одной центриоли рядом с каждой

родительской. Что предотвращает одновременный рост двух или большего числа дочерних центриолей в каждом раунде репликации? И как может цилиндр формировать матрицу, чтобы вырастить новую центриоль под углом к себе (Nigg, 2006)?

Сепараза убирает белковые структуры, называемые фибриллами когезии (Bahe et al., 2005), которые соединяют родительскую и дочернюю центриоли после дупликации. Это приводит к разъединению центриолей. Однако остается неизвестным, действует ли сепараза непосредственно на белковые структуры, связывающие центриоли, или через активацию других белков (Nigg, 2006). Разъединенные центриоли, находящиеся в экстрактах клеток, выходящих из митоза, были способны захватывать околоцентриольный материал и нуклеировать МТ (Tsou, Stearns, 2006b).

Таким образом, для биогенеза centrosомы существуют три события (рис. 3): 1) разъединение центриолей в митозе; 2) рост дочерних центриолей ортогонально по отношению к материнским (родительским), который к концу S-фазы клеточного цикла приводит к появлению двух сестринских centrosом, из которых каждая содержит пару соединенных центриолей; 3) расхождение сестринских centrosом перед митозом для построения веретена деления. Каждый из этих этапов контролируется сигнальными системами клетки.

Сигнальные молекулы в регуляции переходных этапов биогенеза centrosом

Centrosoma является местом пересечения сигнальных путей и концентрации сигнальных молекул (Lange, 2002; Raff, 2002; Doxsey et al., 2005a, 2005b; Sluder, 2005). В centrosome собираются белки, регулирующие продвижение клетки по клеточному циклу (Rieder et al., 2001; Raff, 2002). Именно в районе centrosом начинается деградация белков, вовлеченных в регуляцию клеточного цикла, катализируемая белком Cdc20 (Doxey et al., 2005b). Разъединение центриолей, происходящее в результате активации сепаразы, зависит от активности комплекса, запускающего анафазу (APC, anaphase promoting complex) (Kramer et al., 2000). Комплекс APC называется циклосомой. К активации комплекса приводит присоединение к циклосоме ее кофактора — белка Cdc20 (Kramer et al., 2000). Комплекс Cdc20p—APC обладает убиквитинлигазной активностью и вызывает убиквитинирование и протеосомную деградацию белка секурина (Pds1p). Деградация убиквитинированного секурина приводит к активации сепаразы.

Активированная сепараза осуществляет протеолитическое расщепление субъединицы (Scc1p) когезинового комплекса, обеспечивающего когезию сестринских хроматид (Nasmyth et al., 2000; Yu, 2002; Holland, Taylor, 2006), и разрушает фибриллы когезии, которые связывают дублированные материнскую и дочернюю центриоли (Tsou, Stearns, 2006b). Пока все хромосомы не прикрепятся к веретену деления, комплекс APC—Cdc20 неактивен (Weaver, Cleveland, 2005). Циклосома убиквитинирует не только секурин, но и другие белки, вовлеченные в контроль митоза, включая циклин В (Nguyen et al., 2005), который также подавляет активность сепаразы (Gorg et al., 2005). Показано, что в клетках млекопитающих деградация как секурина, так и циклина В1 активирует сепара-

зу (Holland, Taylor, 2006). Возможно, активация циклосомы (APC/C) в centrosомах происходит с участием киназы Polo (Huang, Raff, 1999).

Разъединение центриолей является непрелым условием их последующей дупликации. Однако процессы разъединения и дупликации центриолей разнесены во времени. Сигналом к дупликации центриолей при переходе клетки к стадии S является активация ряда протеинкиназ (Hinchcliffe, Sluder, 2001; Stearns, 2001). В нормальных условиях дупликация centrosом инициируется в поздней G₁ за счет активации протеинкиназы Cdk2, связанной с циклинами E и A (Lacey et al., 1999; Matsumoto et al., 1999; Hinchcliffe, Sluder, 2001; Stearns, 2001). Этот киназный комплекс направляет клетку в S-фазу (Sluder, 2005). Известна последовательность CSL (centrosomal localization signal), определяющая локализацию циклинов, а также других белков в centrosомах, и показано, что связывание таких белков с centrosомами необходимо для перехода клетки в S-фазу (Matsumoto, Moler, 2004). В клетках млекопитающих важную роль в обеспечении редупликации центриолей в S-фазе играет протеинкиназа Plk4 (Polo-like kinase 4). Данная киназа индуцирует возникновение структур (розеток), обеспечивающих инициацию сборки центриолей. Повышение концентрации киназы Plk4 приводит к одновременному образованию множества предшественников центриолей вокруг каждой родительской центриоли. Протеинкиназа Plk 4 локализуется с γ -тубулином (Habedanck et al., 2005). Полагают, что и сам γ -тубулин может вовлекаться в сигнальную систему, контролирующую процесс прохождения анафазы (Müller et al., 2006). Поскольку белки Cdc20 и BubR1 взаимодействуют с γ -TuRC, а снижение концентрации γ -TuRC вызывает уменьшение количества МТ-веретена, это может служить сигналом к задержке клеточного цикла.

Как только клетки входят в митоз, центриоли захватывают околоцентриольный материал, чему способствует активация киназы Аврора А; этот процесс называется созреванием centrosомы, при котором увеличивается способность centrosомы к нуклеации МТ (Berdnik, Knoblich, 2002; Crane et al., 2003). Полагают, что киназа Аврора А регулирует сборку МТ, контролируя способность centrosомного белка centrosомина (CNN, centrosomin) закоривать γ -тубулин в области centrosом. Тем самым создаются сайты нуклеации МТ (Terada et al., 2003). В centrosомах концентрируются и два активатора киназы Аврора А — это факторы TPX2 (targeting protein for Xklp2 — белок, который связывается с моторным белком Xklp2 — *Xenopus* kinesin-like protein) и Ajuba (Hirota et al., 2003; Tsai et al., 2003).

Увеличение нуклеирующей способности связано с тем, что киназа Аврора А фосфорилирует белок D-TACC, приводя у *D. melanogaster* к активации комплекса D-TACC—Mps (Mini-spindles) (Giet et al., 2002; Kinoshita et al., 2005). Белок Mps *D. melanogaster* является гомологом белка XMAP215 *Xenopus* (Terado et al., 2003; Barros et al., 2005). Этот комплекс стабилизирует centrosомные МТ. Таким образом, значение centrosомы состоит как в увеличении способности нуклеировать МТ, так и в стабилизации centrosомных МТ (Barros et al., 2005). Киназа Аврора А нужна для локализации белка D-TACC в centrosомах и для образования астральных МТ (Giet et al., 2002). Как у *D. melanogaster* за локализацию белка D-TACC в centrosомах отвечает протеинкиназа Аврора А (Giet et al., 2002), так и у *Xenopus* локализация белка маскина (гомолога белка TACC) и его функционирование регулируются фос-

форилированием с участием киназы Eg2, которая является гомологом Авроры А (Peset et al., 2005). Аврора А фосфорилирует и белок СРЕВ, локализующийся на веретене и в центросомах, что приводит к увеличению трансляции мРНК *cyclin B* путем полиаденилирования (рис. 2) и соответственно накоплению в районе центросом и митотического веретена белка циклина В (Groisman et al., 2002).

В контроль сборки веретена вовлечена и ГТФаза Ran (Nachury et al., 2001). Повышение концентрации белка RanBP1 — главного эффектора ГТФазы Ran — индуцирует образование мультиполярных веретен. При этом утрачивается когезия митотических хромосом, индуцируется расщепление материнской и дочерней центриолей на полюсах веретена (DiFiore et al., 2003). Функция фактора RanGTP состоит в том, чтобы обеспечивать появление факторов, необходимых для сборки веретена деления и стабилизации микротрубочек в районе хроматина (Nachury et al., 2001). Фактор RanGTP, который концентрируется около митотических хромосом (Kalab et al., 2002), локально освобождает белки NuMA и TPX2 от связи с импортинами (Dasso, 2001; Nachury et al., 2001; Weis, 2003). Освобожденные факторы NuMA и TPX2 с помощью динеина транспортируются к минус-концу МТ, где фактор TPX 2 активирует протеинкиназу Аврора А, что способствует нуклеации МТ (Tsai et al., 2003), а белок NuMA участвует в формировании полюсов веретена (Goshima et al., 2005). Тем самым ГТФаза Ran участвует в координации процессов, происходящих в ядре и центросоме при переходе клетки к митозу.

Клетки без центросом

Центросомы являются главными организаторами клеточных делений у животных, в то время как клетки высших растений не содержат центросом (Rieder et al., 2001). Более того, было показано, что отсутствие центросом в клетках животных не препятствует формированию биполярного веретена деления (Khodjakov et al., 2000; Hinchcliffe et al., 2001; Rieder et al., 2001; Fant et al., 2004; Wadsworth, Khodjakov, 2004). В этом случае сборку веретена инициируют митотические хромосомы, которые компенсируют отсутствие центросом. При формировании веретена деления в отсутствие центриолей не образуются астральные МТ (Fant et al., 2004).

Биполярность — это внутреннее свойство МТ, способных к самосборке вокруг митотического хроматина (Hatsumi, Endow, 1992; Theurkauf, Hawley, 1992). Сборка веретена в отсутствие центросомы поднимает вопрос: как образуются два полюса веретена с одинаковой полярностью? Неизвестно, каким образом хроматин инициирует нуклеацию микротрубочек. Наиболее вероятно, что хроматин изменяет локальное состояние цитоплазмы, которое способствует нуклеации и стабилизации микротрубочек (Heald et al., 1996).

И хотя в отсутствие центросом деление клеток животных может происходить, клетки с удаленными центросомами часто останавливаются на стадии G₁ (Rieder et al., 2001; Dohsey et al., 2005b; Sluder, 2005). Это позволяет предполагать существование на стадии G₁ контрольной точки, в период которой оценивается целостность центросом (Dohsey et al., 2005b). Многие исследователи приходят к выводу о том, что в клетках животных центросома нужна для нормального прохождения стадии G₁ (Hinchcliffe et al.,

2001; Khodjakov, Rieder, 2001; Rieder et al., 2001) и перехода клетки к стадии S клеточного цикла (Sluder, 2005).

У мыши, ксенопуса и дрозофилы в мейозе у самок на полюсах мейотического веретена центросомы отсутствуют (McKim, Hawley, 1995). Полюса мейотического веретена у *D. melanogaster* содержат по крайней мере два белка — Msps и D-TACC (Cullen, Ohkura, 2001). Функция белка Msps на полюсах веретена заключается в стабилизации минус-концов МТ (Cullen, Ohkura, 2001; Lee et al., 2001), без этого МТ могут утратить связь с полюсом веретена, что приводит к формированию многополюсного веретена (Cullen, Ohkura, 2001). Локализация белка Msps на полюсах веретена зависит от белков D-TACC и кинезин-подобного моторного белка Ncd. Определяющую роль в формировании веретена деления играет концентрация в районе центросом макромолекулярных комплексов, координирующих процессы, происходящие в клетке (Rieder et al., 2001).

Центросомы в эмбриогенезе

У большинства животных центросома и центриоли в ооцитах дегенерируют до мейоза. В то время как сперматозоиды помимо отцовского гаплоидного набора хромосом несут центриоль и набор белков (Callaini, Riparbelli, 1996), а возможно, и РНК (Ostermeier et al., 2004), которые входят в состав околоцентриольного материала. После оплодотворения вместе со сперматозоидом в яйцеклетку попадают центриоли, которые используют центросомные компоненты из цитоплазмы яйца для формирования новой центросомы (Stearns, 2001). Поскольку для формирования центросомы после оплодотворения используется материал, присутствующий в цитоплазме яйца, есть мнение о том, что центросома происходит от обоих родителей и что каждый из родителей играет существенную роль в ее образовании (Karr, 2001).

У *D. melanogaster* после проникновения сперматозоида в яйцо ряд центросомных белков, таких как γ -тубулин и CP-190, из цитоплазмы яйца собираются вокруг базального тельца сперматозоида, с этого момента начинает формироваться астра МТ (Riparbelli et al., 1997). В то же время в неоплодотворенных яйцах *D. melanogaster*, которые содержат белки, используемые для формирования центросомы, происходит нуклеация пучков МТ, но не формируются центросомы, способные к дубликации и образованию биполярных веретен (Riparbelli, Callaini, 1996).

В эмбрионах дикого типа *D. melanogaster* базальное тельце, получаемое от самца, выполняет функцию центросомы и организует образование длинных МТ (Foe et al., 1993). Длинные МТ формируют астру, обеспечивая транспорт пронуклеусов друг к другу (Callaini, Riparbelli, 1996; Rieder et al., 2001). Длинные МТ вовлечены и в разделение в митозе сестринских центросом, которые мигрируют по поверхности ядра (Foe et al., 1993), и в образовании митотического аппарата при делениях в раннем эмбрионе (Scholey et al., 2003).

Полагают, что длинные МТ обогащены тубулином $\alpha 4$. In vitro показано, что тубулин $\alpha 4$ необходим для быстрой полимеризации тубулина (Venkei et al., 2006). В эмбриогенезе, когда скорость деления очень высока, для полимеризации МТ мало времени (Ji et al., 2004). Поэтому в отсутствие тубулина $\alpha 4$ в ранних делениях дробления недостаточно времени для образования длинных МТ и разделения центросом (Scholey et al., 2003; Venkei et al., 2006).

В раннем эмбриогенезе *D. melanogaster* centrosома, по-видимому, играет ключевую роль в деструкции циклина В, участвующего в регуляции митозов (Wakefield et al., 2000). Без centrosомы нарушаются образование актинового цитоскелета и формирование клеточной blastодермы (Megraw et al., 2001).

Мутации, ведущие к утрате или дефектам centrosом

Последствия утраты или нарушения функционирования centrosомных белков можно наблюдать у мутантов. Так, у *D. melanogaster* известен ген *DSas-4*, контролирующей дубликацию центриолей (Basto et al., 2006). У мутантов по этому гену в эмбриогенезе теряются центриоли, и уже к концу личиночного периода развития в клетках мутанта *DSas-4* центриоли и centrosомы обнаружить не удается. Среди нарушений, наблюдаемых у мутантных личинок, характерными являются аномалии асимметричных делений нейробластов. Тем не менее развитие мутантных особей завершается появлением взрослых мух, которые погибают вскоре после появления на свет из-за нарушений сенсорных нейронов первого типа, которые у мутантных особей не формируют ресничек (Basto et al., 2006).

У человека белок CenpJ (centromere associated protein J), для которого характерна и centrosомная локализация, является родственным белку *DSas-4 D. melanogaster*. Мутации гена *CenpJ* приводят у человека к микроцефалии (Woods et al., 2005), как и мутации еще двух генов — *ASPM* и *Cdk5Rap2*, также кодирующих centrosомные белки (Bond et al., 2005; Kouprina et al., 2005). Полагают, что малый размер мозга у людей, несущих данные мутации, вызывается дефектом асимметричных делений клеточных предшественников нейронов в период раннего развития плода и как следствие — нарушениями дифференциации нейронов (Woods et al., 2005).

К потере центриолей как у дрозофилы, так и у человека приводит и дефицит протеинкиназы SAK/Plk4, относящейся к семейству polo-like (Bettencourt-Dias et al., 2005). В клетках без центриолей полюса веретена становятся более широкими, веретено дезорганизовано, а астральные МТ отсутствуют. В большинстве клеток с дефицитом протеинкиназы SAK/Plk4 на полюсах нет γ -тубулина и других белков centrosом. Утрата centrosом сказывается на мейотических делениях в сперматогенезе и приводит к отсутствию аксоном сперматозоидов (Bettencourt-Dias et al., 2005). Поскольку центриоли нужны для функционирования сенсорных нейронов типа I (Kernan et al., 1994; Davis et al., 2006), полагают, что нарушение координации у взрослых особей, мутантных по *Plk4*, происходит из-за отсутствия базальных тельц в сенсорных нейронах (Martinez-Campos et al., 2004).

У особей *D. melanogaster*, мутантных по гену *Unc* (*uncoordinated*), нарушена функция механосенсорных нейронов, имеющих реснички, а мутантные самцы не имеют подвижных сперматозоидов (Baker et al., 2004). Дефекты как сенсорных органов, так и сперматозоидов связаны с нарушением реснитчатых структур. Белок UNC-GFP обнаружен в базальных тельцах дифференцированных сенсорных нейронов. В премейотических сперматоцитах на стадии G₂ этот белок локализуется во всех четырех центриолях, белок остается связанным с центриолями в мейозе, а в удлинённых сперматиде — с базальными тельцами жгутика (Baker et al., 2004).

В состав околоцентриолярного материала входит перичентрин, который также нужен для формирования функциональных ресничек и жгутиков. Характерной особенностью жизнеспособных мутантных особей *d-plp* (*the Drosophila pericentrin-like protein*) являются мужская стерильность, вызванная неподвижностью сперматозоидов, и существенные нарушения координации взрослых особей (Martinez-Campos et al., 2004).

Таким образом, дефекты centrosом часто сказываются на функциях генеративных клеток самцов и специализированных соматических клеток, содержащих реснички, поскольку центриоли превращаются в базальное тельце при формировании ресничек и жгутиков. Особую роль centrosома играет в дифференциации нервных клеток.

Роль centrosомы в дифференциации нейронов

Асимметричное деление нейробласта приводит к тому, что только одна из двух дочерних клеток — материнская клетка ганглия — GMC (ganglion mother cell) вступает на путь дифференциации и превращается в конечном итоге в нейрон (Broadus, Doe, 1997). Вместе с одной из centrosом в эту клетку попадают мРНК *prospero* и ряд белков. Белок Prospero, являясь транскрипционным фактором, запускает программу дифференциации материнской клетки ганглия (Spana, Doe, 1995). Ориентация веретена деления и расположение centrosомы в дочерней клетке после митоза определяют полярность нейрона (De Anda et al., 2005). Локализация centrosомы и в дальнейшем поддерживает полярность нервной клетки: в том месте, где локализуется centrosома, аппарат Гольджи и эндосома, формируется аксон с МТ, имеющими одинаковую полярность, в то время как дендриты содержат ацентросомные МТ разной полярности (De Anda et al., 2005; Bartolini, Gundersen, 2006). Если нейрон содержит более одной centrosомы, он способен формировать и более одного аксона (De Anda et al., 2005).

На стадии конечной дифференциации и в аксонах МТ утрачивают связь с centrosомой. Наличие МТ, не связанных с centrosомами, является характерной особенностью дифференцированных животных клеток, включая мышечные, эпителиальные и нервные (Bartolini, Gundersen, 2006). Наличие длинных отростков определяет особенности функционирования нейронов. Потребность в быстром появлении необходимых белков в ответ на действие соответствующего сигнала в отростках нервных клеток решается за счет регуляции трансляции мРНК, запасенных в составе комплексов РНП, в том месте, где это необходимо (Kosik, Krichevsky, 2002). Причем механизм этой регуляции аналогичен тому, который используется в регуляции трансляции мРНК *cyclin B*, локализованной в centrosомах (Groisman et al., 2000).

Для нейронов при наличии длинных отростков особое значение приобретает транспорт макромолекулярных комплексов, содержащих мРНК, в районы, удаленные от клеточного ядра. Гранулы РНП, содержащие белки СРЕВ, маскин и СРЕ-содержащие мРНК, перемещаются по МТ. мРНК в составе гранул РНП не транслируется (Huang et al., 2003; Huang, Richter, 2004). При локальном освобождении мРНК в ответ на действие соответствующего сигнала обеспечивается синтез тех белков, которые необходимы для создания изменений, происходящих в синапсах (Kosik, Krichevsky, 2002).

Цитоплазматическое полиаденилирование является одним из механизмов, который регулирует трансляцию СРЕ-содержащих мРНК в дендритах (рис. 2) (Steward, Schuman, 2001; Huang, Richter, 2004), так же как и СРЕ-содержащих мРНК в районе центросом и веретена (Groisman et al., 2000; Huang, Richter, 2004), поскольку белок СРЕВ взаимодействует с МТ (Huang, Richter, 2004). В дендритах при стимуляции рецептора NMDA (N-methyl-D aspartate) происходит активация киназы Аврора А, которая локально (вблизи стимулированного синапса) фосфорилирует белок СРЕВ (Huang et al., 2003). Тем самым локальный синтез белков в дендритах может быть связан с синаптической активностью (Gao, 1998). Фосфорилирование белка СРЕВ индуцирует цитоплазматическое полиаденилирование и трансляцию СРЕ-содержащих мРНК в районе синапсов (Huang et al., 2003), а белки, возникающие в результате локализованной трансляции, могут определять синаптическую пластичность (Darnell, 2003; Nicotera, Bano, 2003; Huang, Richter, 2004). Использование тубулинового аппарата в качестве основы для перемещения макромолекулярных комплексов РНП позволяет в определенном месте клетки — в отростках нервных клеток, так же как и в районе центросом, регулировать трансляцию специфических мРНК в ответ на действие соответствующего стимула. Подобный механизм является способом длительного хранения информации в составе РНП-комплексов и создает возможности для ее реализации под действием как внутриклеточных, так и межклеточных сигнальных систем.

Сохранение ряда мРНК после транскрипции в виде комплексов РНП и регуляция экспрессии генов на уровне трансляции являются особенностью не только нейронов, но и сперматид (Iguchi et al., 2006), которые, так же как и нейроны, представляют собой поляризованные клетки.

Центросома в мужских генеративных клетках

Особенностью сперматогенеза является транскрипционная активность генов на мейотической и постмейотической стадиях. При этом определенная часть синтезированной РНК находится в составе комплексов РНП и в течение нескольких дней не транслируется, приступая к трансляции в транскрипционно неактивных поздних гаплоидных клетках — удлинённых сперматидеях (Chennathukuzhi et al., 2003; Kleene, 2005; Hawthorne et al., 2006; Iguchi et al., 2006). Посттранскрипционная регуляция отцовских мРНК необходима для сборки и функционирования сперматозоидов (Iguchi et al., 2006), поскольку в спермиогенезе, когда округлые сперматиды дифференцируются в сперматозоиды, происходят сложные процессы, включающие в себя не только существенные изменения структуры хроматина, но и образование морфологических структур, обеспечивающих функционирование зрелого сперматозоида (Fuller, 1998).

РНК в составе комплексов РНП вместе со сперматозоидом может попадать в ооцит при оплодотворении и оказывать влияние на потомство (Ostermeier et al., 2004). Известно, что помимо ядра сперматозоида в яйцеклетку попадает отцовская центросома (Callaini, Riparbelli, 1996; Kag, 2001), а у дрозофилы — весь сперматозоид, включая длинный хвост (Kag, Pitnick, 1996). После слияния пронуклеусов отцовская центросома принимает участие в построении первого митотического веретена деления (Cal-

laini, Riparbelli, 1996). Таким образом, центросома не только обеспечивает подвижность сперматозоидов, но способна вносить свой вклад в развитие потомков.

Первичные сперматоциты вступают в мейоз I с парными центриолями на каждом полюсе веретена (Bonaccorsi et al., 1998). Дупликация центриолей, как и репликация ДНК, происходит в интерфазе, предшествующей первому делению мейоза, один раз, и два последующих мейотических деления осуществляются без промежуточной репликации ДНК и дупликации центриолей (Gonzalez et al., 1998). После первого деления мейоза в каждую клетку попадает одна центросома, содержащая две центриоли. Во втором делении мейоза центриоли разделяются и каждая формирует центросому на полюсе веретена деления. Таким образом, каждая из четырех сперматид, появившихся в результате двух последовательных делений мейоза, получает одну центриоль. Эта центриоль превращается в базальное тельце жгутика сперматозоида (Fuller, 1993; Bonaccorsi et al., 1998).

У *D. melanogaster* наличие цисты из 16 первичных сперматоцитов дает возможность проследить за центриолями и увидеть последствия утраты центриолей у мутанта по гену *SAK/Plk4*, вовлеченному в контроль дупликации центриолей. Характерной особенностью этого мутанта является потеря центриолей в процессе митотических делений в период развития (Bettencourt-Dias et al., 2005). Оказалось, что как нормальные, так и мутантные цисты содержат 16 сперматоцитов одинаковых размеров. Сперматоциты дикого типа содержат по четыре центриоли, в то время как большинство сперматоцитов у мутанта центриолей не имеет, а меньшая их часть содержит от одной до четырех центриолей. У мутантов на срезах удлинённых сперматид в большинстве случаев отсутствуют классические аксонемные МТ «9 + 2». Поэтому большинство сперматозоидов в семенниках у мутантов по гену *SAK* неподвижны, а мутантные самцы стерильны. Часто клетки, которые не содержат центросом, характеризуются нарушением сегрегации хромосом и нарушением цитокинеза в мейозе у самцов (Fuller, 1998). Однако отсутствие контрольной точки (checkpoint) в мейозе (Inoue et al., 2004) позволяет клеткам с нарушением числа хромосом завершать мейоз (Bettencourt-Dias et al., 2005).

Нарушения сперматогенеза характерны и для мутантов *d-plp* у *D. melanogaster* (Martinez-Campos et al., 2004). У мутантов семенники выглядят нормальными. Первичные сперматоциты не обнаруживают отклонений от нормы. Как и у нормальных самцов, каждый сперматоцит содержит две пары ортогональных центриолей. Однако по мере созревания сперматоцитов у мутантов *d-plp* центриоли часто утрачивают ортогональную ориентацию и разделяются. В результате в мейозе I формируются мультиполярные веретена. Эти данные позволили предположить, что белок D-PLP нужен для поддержания связи между парами центриолей (Martinez-Campos et al., 2004). Зрелые сперматозоиды у мутантных самцов неподвижны, хотя и содержат базальные тельца и жгутики. Пучки сперматозоидов имеют нарушенную организацию. Таким образом, отсутствие или аномалии центросом у животных являются существенным дефектом в формировании и функционировании мужских половых клеток, поскольку прежде всего лишают их подвижности.

Реснички и жгутики играют важную роль во многих процессах, включая не только подвижность сперматозоидов, но и функционирование механосенсорных нейронов (Martinez-Campos et al., 2004), а присутствие в спермато-

зоидах многих рецепторов, характерных для нейронов, позволило образно называть сперматозоид «нейроном с хвостом» (Meizel, 2004).

Заключение

С появлением centrosомы клетки животных приобрели центр, организующий и координирующий их жизнедеятельность, что важно при продвижении клетки по клеточному циклу, при формировании клеточной полярности (Martinez-Campos et al., 2004), миграции ядер (Callaini, Riparbelli, 1996; Rieder et al., 2001). Особое значение centrosома имеет в формировании ресничек и жгутиков, играющих определяющую роль в функционировании специализированных клеток (Badano, Katsanis, 2006; Basto et al., 2006).

Согласованность репликации ДНК с редупликацией центриолей, участие сепаразы в разъединении как центриолей, так и хроматид (Nasmyth et al., 2000; Holland, Taylor, 2006; Tsou, Stearns, 2006b), роль centrosомы в продвижении клетки по клеточному циклу (Rieder et al., 2001; Doxsey et al., 2005; Sluder, 2005) позволяют предположить, что centrosома выступает в качестве своеобразного сенсора, запускающего и координирующего важнейшие этапы в жизни клетки.

Предполагаемая матричная активность компонентов centrosомы (Stearns, 2001; Job et al., 2003; Wiese, Zheng, 2006), относительная автономность ее редупликации (Wong, Stearns, 2003; Sluder, 2005) делают привлекательной гипотезу о роли РНК в биогенезе centrosомы (Lambert, Nagy, 2002; Huang, Richter, 2004; Alliegro et al., 2006). Комплексы РНК, локализованные в районе centrosом, в отростках нервных клеток, в ооцитах многих животных и участвующие в формировании сперматозоида, могут представлять собой особую эволюционно древнюю форму хранения, реализации и передачи наследственной информации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 06-04-49519) и программы президента РФ по поддержке молодых российских ученых и ведущих научных школ (НШ-2214.2003.4).

Список литературы

- Бураков А. В., Надеждина Е. С. 2006. Динеин и динактин как организаторы системы клеточных микротрубочек. *Онтогенез*. 37(3) : 323—339.
- Инге-Вечтомов С. Г. 2003. Матричный принцип в биологии (прошлое, настоящее, будущее?). *Экологическая генетика*. 1 : 6—15.
- Aitchison J. D., Rout M. P. 2002. A tense time for the nuclear envelope. *Cell*. 108 : 3010—3014.
- Alliegro M. C., Alliegro M. A., Pallazzo R. E. 2006. Centrosome-associated RNA in surf clam oocytes. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 103 : 9034—9038.
- Badano J. L., Katsanis N. 2006. Life without centrioles: cilia in the spotlight. *Cell*. 125 : 1228—1230.
- Bahe S., Stierhof Y. D., Wilkinson C. J., Leiss F., Nigg E. A. 2005. Rootletin forms centriole-associated filaments and functions in centrosome cohesion. *J. Cell Biol.* 171 : 27—33.
- Baird D. H., Myers K. A., Mogensen M., Moss D., Baas P. W. 2004. Distribution of the microtubule-related protein ninein in developing neurons. *Neuropharmacology*. 47 : 677—683.
- Baker J. D., Adhikarakunnathu S., Kernan M. J. 2004. Mechanosensory-defective, male sterile *unc* mutants identify a novel basal

body protein required for cillogenesis in *Drosophila*. *Development*. 131 : 3411—3422.

Barnard D. C., Cao Q., Richter J. D. 2005. Differential phosphorylation control Maskin association with eukaryotic translation initiation factor 4E and localization of the mitotic apparatus. *Mol. Cell. Biol.* 25 : 7605—7615.

Barros T. P., Kinoshita K., Hyman A. A., Raff J. W. 2005. Aurora A activates D-TACC—Mps complexes exclusively at centrosomes to stabilize centrosomal microtubules. *J. Cell Biol.* 170 : 1039—1046.

Bartolini F., Gundersen G. G. 2006. Generation of noncentrosomal microtubule arrays. *J. Cell Sci.* 119 : 4155—4163.

Basto R., Lau J., Vinogradova T., Gardiol A., Woods C. G., Khodjakov A., Raff J. W. 2006. Flies without centrioles. *Cell*. 125 : 1375—1386.

Beaudouin J., Gerlich D., Daigle N., Eilis R., Ellenberg J. 2002. Nuclear envelope breakdown proceeds by microtubule-induced tearing of the lamina. *Cell*. 108 : 83—96.

Beisson J., Wright M. 2003. Basal body/centriole assembly and continuity. *Curr. Opin. Cell Biol.* 15 : 96—104.

Berdnik D., Knoblich J. A. 2002. *Drosophila* Aurora-A is required for centrosome maturation and actin-dependent asymmetric protein localization during mitosis. *Curr. Biol.* 12 : 640—647.

Bettencourt-Dias M., Rodrigues-Martins A., Carpenter L., Riparbelli M., Lehmann L., Gatt M. K., Carmo N., Balloux F., Callaini G., Glover D. M. 2005. SAK/PLK4 is required for centriole duplication and flagella development. *Curr. Biol.* 15 : 2199—2207.

Blower M. D., Nachury M., Heald R., Weis K. 2005. A Rae1-containing ribonucleoprotein complex is required for mitotic spindle assembly. *Cell*. 121 : 223—234.

Bonaccorsi S., Giansanti M. G., Gatti M. 1998. Spindle self-organization and cytokinesis during male meiosis in asterless mutants of *Drosophila melanogaster*. *J. Cell Biol.* 142 : 751—761.

Bond J., Roberts E., Springell K., Lizarraga S. B., Scott S., Higgins J., Hampshire D. J., Morrison E. E., Leal G. F., Silva E. O., Costa S. M., Baralle D., Raponi M., Karbani G., Rashid Y., Jafari H., Bennett C., Corry P., Walsh C. A., Woods C. G. 2005. A centrosomal mechanism involving CDK5RAP2 and CENPJ controls brain size. *Nat. Genet.* 37 : 353—355.

Bornens M. 2002. Centrosome composition and microtubule anchoring mechanisms. *Curr. Opin. Cell Biol.* 14 : 25—34.

Broadus J., Doe C. Q. 1997. Extrinsic cues, intrinsic cues and microfilaments regulate asymmetric protein localization in *Drosophila* neuroblasts. *Curr. Biol.* 7 : 827—835.

Busson S., Dujardin D., Moreau A., Dompierre J., De Mey J. R. 1998. Dynein and dynactin are localized to astral microtubules and at cortical sites in mitotic epithelial cells. *Curr. Biol.* 8 : 541—544.

Callaini G., Riparbelli M. G. 1996. Fertilization in *Drosophila melanogaster* centrosome inheritance and organization of the first mitotic spindle. *Develop.* 176 : 199—208.

Chennathukuzhi V., Morales C. R., El-Alfy M., Hecht N. B. 2003. The kinesin KIF17b and RNA-binding protein TB-RBP transport specific cAMP-responsive element modulator-regulated mRNAs in male germ cells. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 100 : 15 566—15 571.

Crane R., Gadea B., Littlepage L., Wu H., Ruderman J. V. 2003. Aurora A, meiosis and mitosis. *Biol. Cell*. 96 : 215—229.

Cullen C. F., Ohkura H. 2001. Mps protein is localized to acentrosomal poles to ensure bipolarity of *Drosophila* meiotic spindles. *Nat. Cell Biol.* 3 : 637—642.

Darnell R. B. 2003. Memory, synaptic translation, and prions? *Cell*. 115 : 767—770.

Dasso M. 2001. Running on Ran: nuclear transport and the mitotic spindle. *Cell*. 104 : 321—324.

Davis E. E., Brueckner M., Katsanis N. 2006. The emerging complexity of the vertebrate cilium: new functional roles for an ancient organelle. *Develop.* 11 : 9—19.

De Anda F. C., Pollarolo G., Da Silva J. S., Carmoletto P. G., Feiguin F., Dotti C. G. 2005. Centrosome localization determines neuronal polarity. *Nature*. 436 : 704—708.

Desai A., Mitchison T. J. 1997. Microtubule polymerization dynamics. *Annu. Rev. Cell Develop. Biol.* 13 : 83—117.

- DiFiore B., Ciciarello M., Mangiacasale P., Palena A., Tassin A.-M., Cundari E., Lavia P. 2003. Mammalian RanBP1 regulates centrosome cohesion during mitosis. *J. Cell Sci.* 116 : 3399—3411.
- Doxsey S. 2002. Duplicating dangerously: linking centrosome duplication and aneuploidy. *Mol. Cell.* 10 : 439—440.
- Doxsey S., McCollum D., Theurkauf W. 2005a. Centrosomes in cellular regulation. *Annu. Rev. Cell Develop. Biol.* 21 : 411—434.
- Doxsey S., Zimmerman W., Mikule K. 2005b. Centrosome control of the cell cycle. *Trends Cell Biol.* 15 : 303—311.
- Fabunmi R. P., Wigley W. C., Thomas P. J., DeMartino G. N. 2000. Activity and regulation of the centrosome-associated proteasome. *J. Biol. Chem.* 275 : 409—413.
- Fant X., Merdes A., Haren L. 2004. Cell and molecular biology of spindle poles and NuMA. *Int. Rev. Cytol.* 238 : 1—57.
- Foe V. E., Odell G. M., Edgar B. A. 1993. Mitosis and morphogenesis in the *Drosophila* embryo: point and counterpoint. In: The development of *Drosophila melanogaster*. New York: Cold Spring Harbor Lab. Press. 149—300.
- Fuller M. T. 1993. Spermatogenesis. In: The development of *Drosophila melanogaster*. New York: Cold Spring Harbor Lab. Press. 71—147.
- Fuller M. T. 1998. Genetic control of cell proliferation and differentiation in *Drosophila* spermatogenesis. *Semin. Cell Develop. Biol.* 9 : 433—444.
- Funabiki H. 2005. Two birds with one stone — dealing with nuclear transport and spindle assembly. *Cell.* 121 : 157—158.
- Gao F.-B. 1998. Messenger RNAs in dendrites: localization, stability, and implications for neuronal function. *BioEssays.* 20 : 70—78.
- Gard D. L., Becker B. E., Josh Romney S. 2004. MAPing the eukaryotic tree of life: structure, function, and evolution of the MAP215/Dis1 family of microtubule-associated proteins. *Int. Rev. Cytol.* 239 : 179—272.
- Gorgatos S. D., Pырpasopoulou A., Theodoropoulos P. A. 1997. Nuclear envelope breakdown in mammalian cells involves stepwise lamina disassembly and microtubule-drive deformation of the nuclear membrane. *J. Cell Sci.* 110 : 2129—2140.
- Gergely F., Dravian V. M., Raff J. W. 2003. The ch-TOG/XMAP215 protein is essential for spindle pole organization in human somatic cells. *Genes Develop.* 17 : 336—341.
- Gergely F., Kidd D., Jeffers K., Wakefield J., Raff J. W. 2000. D-TACC: a novel centrosomal protein required for normal spindle formation in the early *Drosophila* embryo. *EMBO J.* 19 : 241—252.
- Giet R., McLean D., Descamps S., Lee M., Raff J. W., Prigent C., Glover D. M. 2002. *Drosophila* Aurora A kinase is required to localize D-TACC to centrosomes and to regulate astral microtubules. *J. Cell Biol.* 156 : 437—451.
- Glover D. M., Gonzalez C., Raff J. W. 1993. The centrosome. *Sci. Amer.* 268 : 62—68.
- Gonzalez C., Tavosanis G., Mollinari C. 1998. Centrosomes and microtubule organization during *Drosophila* development. *J. Cell Sci.* 111 : 2697—2706.
- Gorr I. H., Boos D., Stemmann O. 2005. Mutual inhibition of separase and Cdk1 by two-step complex formation. *Mol. Cell.* 19 : 135—141.
- Goshima G., Nédélec F., Vale R. D. 2005. Mechanisms for focusing mitotic spindle poles by minus end-directed motor proteins. *J. Cell Biol.* 171 : 229—240.
- Groisman I., Huang Y.-S., Mendez R., Cao Q., Theurkauf W., Richter J. D. 2000. CPEB, maskin, and cyclin B1 mRNA at the mitotic apparatus: implications for local translational control of cell division. *Cell.* 103 : 435—447.
- Groisman I., Jung M.-Y., Sarkissian M., Cao Q., Richter J. 2002. Translational control of the embryonic cell cycle. *Cell.* 109 : 1—20.
- Habedanck R., Stierhof Y.-D., Wilkinson C. J., Nigg E. A. 2005. The Polo kinase PLK4 functions in centriole duplication. *Nature Cell Biol.* 7 : 1140—1146.
- Hatsumi M., Endow S. A. 1992. Mutants of the microtubule motor protein, nonclaret disjunctional, affect spindle structure and chromosome movement in meiosis and mitosis. *J. Cell Sci.* 101 : 547—559.
- Hawthorne S. K., Busanelli R. R., Kleene K. C. 2006. The 5'UTR and 3'UTR of the sperm mitochondria-associated cysteine-rich protein mRNA regulate translation in spermatids by multiple mechanisms in transgenic mice. *Develop. Biol.* 297 : 118—126.
- Heald R., Tournebize R., Blank T., Sandaltzopoulos R., Becker P., Hyman A., Karsenti E. 1996. Self-organization of microtubules into bipolar spindles around artificial chromosomes in *Xenopus* egg extracts. *Nature.* 382 : 420—425.
- Heald R., Tournebize R., Habermann A., Karsenti E., Hyman A. 1997. Spindle assembly in *Xenopus* egg extracts: respective roles of centrosomes and microtubule self-organization. *J. Cell Biol.* 138 : 615—628.
- Hinchcliffe E. H., Miller F. J., Cham M., Khodjakov A., Sluder G. 2001. Requirement of a centrosomal activity for cell cycle progression through G₁ into S phase. *Science.* 291 : 1547—1550.
- Hinchcliffe E. H., Sluder G. 2001. «It takes two to tango»: understanding how centrosome duplication is regulated throughout the cell cycle. *Genes Develop.* 15 : 1167—1181.
- Hirota T., Kunitoku N., Sasayama T., Marumoto T., Zhang D., Nitta M., Hatakeyama K., Saya H. 2003. Aurora-A and an interacting activator, the LIM protein Ajuba, are required for mitotic commitment in human cells. *Cell.* 114 : 585—598.
- Holland A. J., Taylor S. S. 2006. Cyclin-B1-mediated inhibition of excess separase is required for timely chromosome disjunction. *J. Cell Sci.* 119 : 3325—3336.
- Holmfeldt P., Stenmark S., Gullberg M. 2004. Differential functional interplay of TOGp/XMAP215 and the KinI kinesin MCAK during interphase and mitosis. *EMBO J.* 23 : 627—637.
- Howard J., Hyman A. A. 2003. Dynamics and mechanics of the microtubule plus end. *Nature.* 422 : 753—758.
- Huang J., Raff J. W. 1999. The disappearance of cyclin B at the end of mitosis is regulated spatially in *Drosophila* cells. *EMBO J.* 18 : 2184—2195.
- Huang Y.-S., Carson J. H., Barbarese E., Richter J. D. 2003. Facilitation of dendritic mRNA transport by CPEB. *Gene and Development.* 17 : 638—653.
- Huang Y.-S., Richter J. D. 2004. Regulation of local mRNA translation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 16 : 308—313.
- Hut H. M. J., Lemstra W., Blaauw E. H., van Cappellen G. W. A., Kampinga Sibon O. C. M. 2003. Centrosomes split in the presence of impaired DNA integrity during mitosis. *Mol. Biol. Cell.* 14 : 1993—2004.
- Iguchi N., Tobias J. W., Hecht N. B. 2006. Expression profiling reveals meiotic male germ cell mRNAs that are translationally up- and down-regulated. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 103 : 7712—7717.
- Inoue Y. H., Savoian M. S., Suzuki T., Mathe E., Yamamoto M. T., Glover D. M. 2004. Mutations in orbit/mast reveal that the central spindle is comprised of two microtubule populations, those that initiate cleavage and those that propagate furrow ingression. *J. Cell Biol.* 166 : 49—60.
- Ji J. Y., Squirrell J. M., Schubiger G. 2004. Both cyclin B levels and DNA-replication checkpoint control the early embryonic mitoses in *Drosophila*. *Development.* 131 : 401—411.
- Job D., Valiron O., Oakley B. 2003. Microtubule nucleation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 15 : 111—117.
- Kalab P., Weis K., Heald R. 2002. Visualization of a RanGTP gradient in interphase and mitotic *Xenopus* egg extracts. *Science.* 295 : 2452—2456.
- Karr T. L. 2001. Centrosome inheritance: a central «in-egg-ma» solved? *Curr. Biol.* 11 : R21—R24.
- Karr T. L., Pitnick S. 1996. The ins and out of fertilization. *Nature.* 379 : 405—406.
- Keating T. J., Peloguin J. G., Rodionov V. L., Momcilovic D., Borisy G. G. 1997. Microtubule release from the centrosome. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 94 : 5078—5083.
- Kellogg D. R., Moritz M., Alberts B. M. 1994. The centrosome and cellular organization. *Annu. Rev. Biochem.* 63 : 639—674.
- Kernan M., Cowan D., Zuker C. 1994. Genetic dissection of mechanosensory transduction: mechanoreception-defective mutations of *Drosophila*. *Neuron.* 12 : 1195—1206.

- Kerssemakers J. W. J., Munteanu E. L., Laan L., Noetzel T. L., Janson M. E., Dogterom M. 2006. Assembly dynamics of microtubules at molecular resolution. *Nature*. 42 : 709—712.
- Khodjakov A., Cole R. W., Oakley B. R., Rieder C. L. 2000. Centrosome-independent mitotic spindle formation in vertebrates. *Curr. Biol.* 10 : 59—67.
- Khodjakov A., Rieder C. L. 2001. Centrosomes enhance the fidelity of cytokinesis in vertebrates and are required for cell cycle progression. *J. Cell Biol.* 153 : 237—242.
- Kinoshita K., Arnal I., Desai A., Drechsel D. N., Hyman A. A. 2001. Reconstitution of physiological microtubule dynamics using purified components. *Science*. 294 : 1340—1343.
- Kinoshita K., Habermann B., Hyman A. A. 2002. XMAP215: a key component of the dynamic microtubule cytoskeleton. *Trends Cell Biol.* 12 : 267—273.
- Kinoshita K., Noetzel T. L., Pelletier L., Mechtler K., Drechsel D. N., Schwarger A., Lee M., Raff J. W., Hyman A. A. 2005. Aurora A phosphorylation of TACC3/maskin is required for centrosome-dependent microtubule assembly in mitosis. *J. Cell Biol.* 170 : 1047—1055.
- Kleene K. C. 2005. Sexual selection, genetic conflict, selfish genes and the atypical patterns of gene expression in spermatogenic cells. *Develop. Biol.* 277 : 16—26.
- Kochanski R., Borisy G. 1990. Mode of centriole duplication and distribution. *J. Cell Biol.* 110 : 1599—1605.
- Kosik K. S., Krichevsky A. M. 2002. The message and the messenger: delivering RNA in neurons. *Sci. STKE*. 126 : 1—4.
- Kouprina N., Pavlicek A., Collins N. K., Nakano M., Noskov V. N., Ohzeki J., Mochida G. H., Risinger J. I., Goldsmith P., Gusior M., Solomon G., Gersch W., Kim J. H., Barrett J. C., Walsh C. A., Jurka J., Masumoto H., Larionov V. 2005. The microcephaly ASMP gene is expressed in proliferating tissues and encodes for a mitotic spindle protein. *Hum. Mol. Genet.* 14 : 2155—2165.
- Kramer E. R., Scheuringer N., Podtelejnikov A. V., Mann M., Peters J.-M. 2000. Mitotic regulation of the APC activator proteins CDC20 and CDH1. *Mol. Biol. Cell.* 11 : 1555—1569.
- Kwon M., Scholey J. M. 2004. Spindle mechanics and dynamics during mitosis in *Drosophila*. *Trends Cell Biol.* 14 : 194—205.
- Lacey K. R., Jackson P. K., Stearns T. 1999. Cyclin-dependent kinase control of centrosome duplication. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 96 : 2817—2822.
- Lambert J. D., Nagy L. M. 2002. Asymmetric inheritance of centrosomally localized mRNA during embryonic cleavages. *Nature*. 420 : 682—686.
- Lange B. M. H. 2002. Integration of the centrosome in cell cycle control, stress response and signal transduction pathways. *Curr. Opin. Cell Biol.* 14 : 35—43.
- Le Bot N., Tsai M. C., Andrews R. K., Ahringer J. 2003. TACC-1, a regulator of microtubule length in the *C. elegans* embryo. *Curr. Biol.* 13 : 1499—1505.
- Lee M. J., Gergely F., Jeffers K., Peak-Chew S. Y., Raff J. W. 2001. Msps/XMAP215 interacts with the centrosomal protein D-TACC to regulate microtubule behaviour. *Nat. Cell Biol.* 3 : 643—649.
- Lipshitz H. D., Smibert C. A. 2000. Mechanisms of RNA localization and translational regulation. *Curr. Opin. Genet. Develop.* 10 : 476—488.
- Margalit A., Vlcek S., Gruenbaum Y., Foisner R. 2005. Breaking and making of the nuclear envelope. *J. Cell. Biochem.* 95 : 454—465.
- Martinez-Campos M., Basto R., Baker J., Kernan M., Raff J. W. 2004. The *Drosophila* pericentrin-like protein is essential for cilia/flagella function, but appears to be dispensable for mitosis. *J. Cell Biol.* 165 : 673—683.
- Matsumoto Y., Hayashi K., Nishida E. 1999. Cyclin-dependent kinase 2 (Cdk2) is required for centrosome duplication in mammalian cells. *Curr. Biol.* 9 : 429—432.
- Matsumoto Y., Moler J. L. 2004. A centrosomal localization signal in cyclin E required for Cdc2-independent S phase entry. *Science*. 906 : 885—888.
- McDermott K. M., Zhang J., Holst C. R., Kozakiewicz B. K., Singla V., Tlsty T. D. 2006. p16^{INK4a} prevents centrosome dysfunction and genomic instability in primary cells. *PLoS Biol.* 4 : 350—365.
- McGrail M., Hays T. S. 1997. The microtubule motor cytoplasmic dynein is required for spindle orientation during germline cell divisions and oocyte differentiation in *Drosophila*. *Development*. 124 : 2409—2419.
- McKim K. S., Hawley R. S. 1995. Chromosomal control of meiotic cell division. *Science*. 270 : 1595—1601.
- McNally K., Audhya A., Oegema K., McNally F. J. 2006. Katanin controls mitotic and meiotic spindle length. *J. Cell Biol.* 175 : 881—891.
- Megraw T., Kilaru S., Tumer R., Kaufman T. C. 2002. The centrosome is a dynamic structure that ejects PCM flares. *J. Cell Sci.* 115 : 4707—4718.
- Meizel S. 2004. The sperm, a neuron with a tail: «neuronal» receptor in mammalian sperm. *Biol. Rev.* 79 : 713—732.
- Moritz M., Agard D. A. 2001. γ -Tubulin complexes and microtubule nucleation. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 11 : 174—181.
- Müller H., Fogeron M. L., Lehmann V., Lehrach H., Lange B. M. H. 2006. A centrosome-independent role for γ -TuRC proteins in the spindle assembly checkpoint. *Science*. 314 : 654—657.
- Nachury M. V., Maresca T. J., Salmon W. C., Waterman-Storer C. M., Heald R., Weis K. 2001. Importin β is a mitotic target of the small GTPase Ran in spindle assembly. *Cell*. 104 : 95—106.
- Nasmyth K., Peters J. M., Uhlmann F. 2000. Splitting the chromosome: cutting the ties that bind sister chromatids. *Science*. 288 : 1379—1384.
- Nguyen H. G., Chinnappan D., Urano T., Ravid K. 2005. Mechanism of Aurora-B degradation and its dependency on intact KEN and A-boxes: identification of an aneuploidy-promoting property. *Mol. Cell. Biol.* 25 : 4977—4992.
- Nicotera P., Bano D. 2003. Memory, synaptic translation, and... prions? *Cell*. 115 : 767—770.
- Nigg E. A. 2006. A licence for duplication. *Nature*. 442 : 874—875.
- Noetzel T. L., Drechsel D. N., Hyman A. A., Kinoshita K. 2005. A comparison of the ability of XMAP215 and tau to inhibit the microtubule destabilizing activity of XKCM1. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 360 : 591—594.
- Nogales E., Whittaker M., Milligan R. A., Downing K. H. 1999. High-resolution model of the microtubule. *Cell*. 96 : 79—88.
- Ostermeier G. C., Miller D., Huntriss J. D., Diamond M. P., Krawetz S. A. 2004. Delivering spermatozoan RNA to the oocyte. *Nature*. 429 : 154.
- Peset I., Seiler J., Sardon T., Bejarano L. A., Rybina S., Vernos I. 2005. Function and regulation of Maskin, a TACC family protein, in microtubule growth during mitosis. *J. Cell Biol.* 170 : 1057—1066.
- Poll-Mecak A., Vale R. D. 2006. Making more microtubules by severing: a common theme of noncentrosomal microtubule array? *J. Cell Biol.* 175 : 849—851.
- Popov A. V., Severin F., Karsenti E. 2002. XMAP215 is required for the microtubule-nucleating activity of centrosomes. *Curr. Biol.* 12 : 1326—1330.
- Quintyne N. J., Schroer T. A. 2002. Distinct cell cycle-dependent roles for dynactin and dynein at centrosomes. *J. Cell Biol.* 159 : 245—254.
- Raff J. W., Jeffers K., Huang J. Y. 2002. The roles of Fzy/Cdc20 and Fzr/Cdh1 in regulating the destruction of cyclin B in space and time. *J. Cell Biol.* 157 : 1139—1149.
- Rieder C. L., Faruki S., Khodjakov A. 2001. The centrosome in vertebrates: more than a microtubule-organizing center. *Trends Cell Biol.* 11 : 413—419.
- Riparbelli M. G., Callaini G. 1996. Meiotic spindle organization in fertilized *Drosophila* oocyte: presence of centrosomal components in the meiotic apparatus. *J. Cell Biol.* 143 : 1603—1616.
- Riparbelli M. G., Whitfield W. G. F., Dallai R., Callaini G. 1997. Assembly of the zygotic centrosome in the fertilized *Drosophila* egg. *Mech. Develop.* 65 : 135—144.

- Robinson J. T., Wojcik E. J., Sanders M. A., McGrail M., Hays T. S. 1999. Cytoplasmic dynein is required for the nuclear attachment and migration of centrosomes during mitosis in *Drosophila*. *J. Cell Biol.* 146 : 597—608.
- Salina D., Bodoor K., Eckley D. M., Schroer T. A., Ratner J. B., Burke B. 2002. Cytoplasmic dynein as a facilitator of nuclear envelope breakdown. *Cell.* 108 : 97—107.
- Scholey J. M., Brust-Mascher I., Mogilner A. 2003. Cell division. *Nature.* 422 : 746—752.
- Sharp D. J., Brown H. M., Kwon M., Rogers G. C., Holland G., Scholey J. M. 2000a. Functional coordination of three mitotic motors in *Drosophila* embryos. *Mol. Biol. Cell.* 11 : 241—253.
- Sharp D. J., Rogers G. C., Scholey J. M. 2000b. Cytoplasmic dynein is required for poleward chromosome movement during mitosis in *Drosophila* embryos. *Nat. Cell Biol.* 2 : 922—930.
- Sharp D. J., Yu K. R., Sisson J. C., Sullivan W., Scholey J. M. 1999. Antagonistic microtubule-sliding motors position mitotic centrosomes in *Drosophila* early embryos. *Nat. Cell Biol.* 1 : 51—55.
- Sluder G. 2005. Two-way traffic: centrosomes and the cell cycle. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* 6 : 743—748.
- Spana E., Doe C. Q. 1995. The prospero transcription factor is asymmetrically localized to the cell cortex during neuroblast mitosis in *Drosophila*. *Development.* 121 : 3187—3195.
- Stearns T. 2001. Chromosome duplication: a centriolar Pas de deux. *Cell.* 105 : 417—420.
- Stearns T., Miney M. 1997. The cell center at 100. *Cell.* 91 : 303—310.
- Stebbins-Boaz B., Cao Q., de Moor C. H., Mendez R., Richter J. D. 1999. Maskin is a CPEB-associated factor that transiently interacts with eIF-4E. *Mol. Cell.* 4 : 1017—1027.
- Steward O., Schuman E. M. 2001. Protein synthesis at synaptic sites of dendrites. *Annu. Rev. Neurosci.* 24 : 299—325.
- Terada Y., Uetake Y., Kuriyama R. 2003. Interaction of Aurora-A and centrosomin at the microtubule-nucleating site in *Drosophila* and mammalian cells. *J. Cell Biol.* 162 : 757—763.
- Theurkauf W. E., Hawley R. S. 1992. Meiotic spindle assembly in *Drosophila* females: behavior of nonexchange chromosomes and the effects of mutations in the *nod* kinesin-like protein. *J. Cell Biol.* 116 : 1167—1180.
- Tournebise R., Popov A., Kinoshita K., Ashford A. J., Rybina S., Pozniakovskiy A., Mayer T. U., Walczak C. E., Karsenti E., Hyman A. A. 2000. Control of microtubule dynamics by the antagonistic activities of XMAP215 and XKCM1 in *Xenopus* egg extracts. *Nat. Cell Biol.* 2 : 13—19.
- Tsai M. Y., Wiese C., Cao K., Martin O., Donovan P., Ruderman J., Prigent C., Zheng Y. 2003. A Ran signaling pathway mediated by the mitotic kinase Aurora A in spindle assembly. *Nat. Cell Biol.* 5 : 242—248.
- Tsou M. F., Stearns T. 2006a. Controlling centrosome number: licenses and blocks. *Curr. Opin. Cell Biol.* 18 : 74—78.
- Tsou M.-F. B., Stearns T. 2006b. Mechanism limiting centrosome duplication to once per cell cycle. *Nature.* 442 : 947—951.
- Uhlmann F. 2004. The mechanism of sister chromatid cohesion. *Exp. Cell Res.* 296 : 80—85.
- Usui T., Maekawa H., Pereira G., Schiebel E. 2003. The XMAP215 homologue Stu2 at yeast spindle pole bodies regulates microtubule dynamics and anchorage. *EMBO J.* 22 : 4779—4793.
- Vaisberg E. A., Koonce M. P., McIntosh J. R. 1993. Cytoplasmic dynein plays a role in mammalian mitotic spindle formation. *J. Cell Biol.* 123 : 849—858.
- Venkei Z., Gáspár I., Tóth G., Szabad J. 2006. α -Tubulin is involved in rapid formation of long microtubules to push apart the daughter centrosomes during early *Drosophila* embryogenesis. *J. Cell Sci.* 119 : 3238—3248.
- Vorobjev I. A., Chentsov Yu. S. 1983. The dynamics of reconstitution of microtubules around the cell center after cooling. *Eur. J. Cell Biol.* 30 : 149—153.
- Wadsworth P., Khodjakov A. 2004. *Epluribus unum*: towards a universal mechanism for spindle assembly. *Trends Cell Biol.* 14 : 413—419.
- Wakefield J. G., Huang J.-y., Raff J. R. 2000. Centrosomes have a role in regulating the destruction of cyclin B in early *Drosophila* embryos. *Curr. Biol.* 10 : 1367—1370.
- Weaver B. A., Cleveland D. W. 2005. Decoding the links between mitosis, cancer, and chemotherapy: checkpoint, adaptation, and cell death. *Cancer Cell.* 8 : 7—12.
- Weis K. 2003. Regulation access to the genome: nucleocytoplasmic transport throughout the cell cycle. *Cell.* 112 : 441—451.
- Wiese C., Zheng Y. 1999. Tubulin complexes and their interaction with microtubule-organizing centers. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 9 : 250—259.
- Wiese C., Zheng Y. 2006. Microtubule nucleation: γ -tubulin and beyond. *J. Cell Sci.* 119 : 4143—4153.
- Wong C., Stearns T. 2003. Centrosome number is controlled by a centrosome-intrinsic block to reduplication. *Nature Cell Biol.* 5 : 539—544.
- Woods C. G., Bond J., Enard W. 2005. Autosomal recessive primary microcephaly (MCPH): a review of clinical, molecular, and evolutionary findings. *Amer. J. Hum. Genet.* 76 : 717—728.
- Yu H. 2002. Regulation of APC-Cdc20 by the spindle checkpoint. *Curr. Opin. Cell Biol.* 14 : 706—714.
- Zheng Y., Wong M. L., Alberts B., Mitchison T. 1995. Nucleation of microtubule assembly by a gamma-tubulin-containing rings complex. *Nature.* 378 : 578—583.

Поступила 10 V 2007

CENTROSOME AS «A BRAIN» OF AN ANIMAL CELL

L. A. Mamon

Department of Genetics and Breeding of St. Petersburg State University; e-mail: mamon@lm2010.spb.edu

Centrosomes are the major centre of microtubule nucleation and microtubule minus-ends concentration in animal cells. Microtubule plus-ends are directed to a nucleus and chromosomes or to a cell cortex. The crossing of signal transduction pathways and the network of interactions between signal molecules controlling cell cycle are revealed in centrosomes. The ability of centrosomes for reduplication suggests the existence of hypothetical template elements. It is attractive to suggest the essential role of specific centrosome-associated RNAs in biogenesis of centrosomes. Untranslated RNAs playing a structural role and mRNAs that are localized in centrosomes to regulate protein synthesis in close proximity to mitotic apparatus may be present among these RNAs. Centrosomes positioning plays the important role in determining of cell polarity. Centrosomes are critical for the formation and support of cilia and flagella having motility or sensory functions.

Key words: microtubules, cilia and flagella, spindle, centrosome RNAs.