

ЦЕНТРОСОМА

Центросома – уникальная органелла эукариотической клетки, которая присутствует в ней в единственном экземпляре [1,2]. В отличие от большинства клеточных органелл центросома не окружена мембраной и не имеет чётко очерченных границ [3]. В состав центросомы входят центриоли (см. *Центриоль*), аморфный перичентриольный материал и ещё несколько связанных с центриолями структур. Структура центросомы претерпевает существенные изменения в ходе клеточного цикла. В отличие от фаз клеточного цикла (ядерного цикла) фазы центросомального (или центриольного) цикла не следуют строго одна за другой, а частично перекрываются (**Рис. 1**).

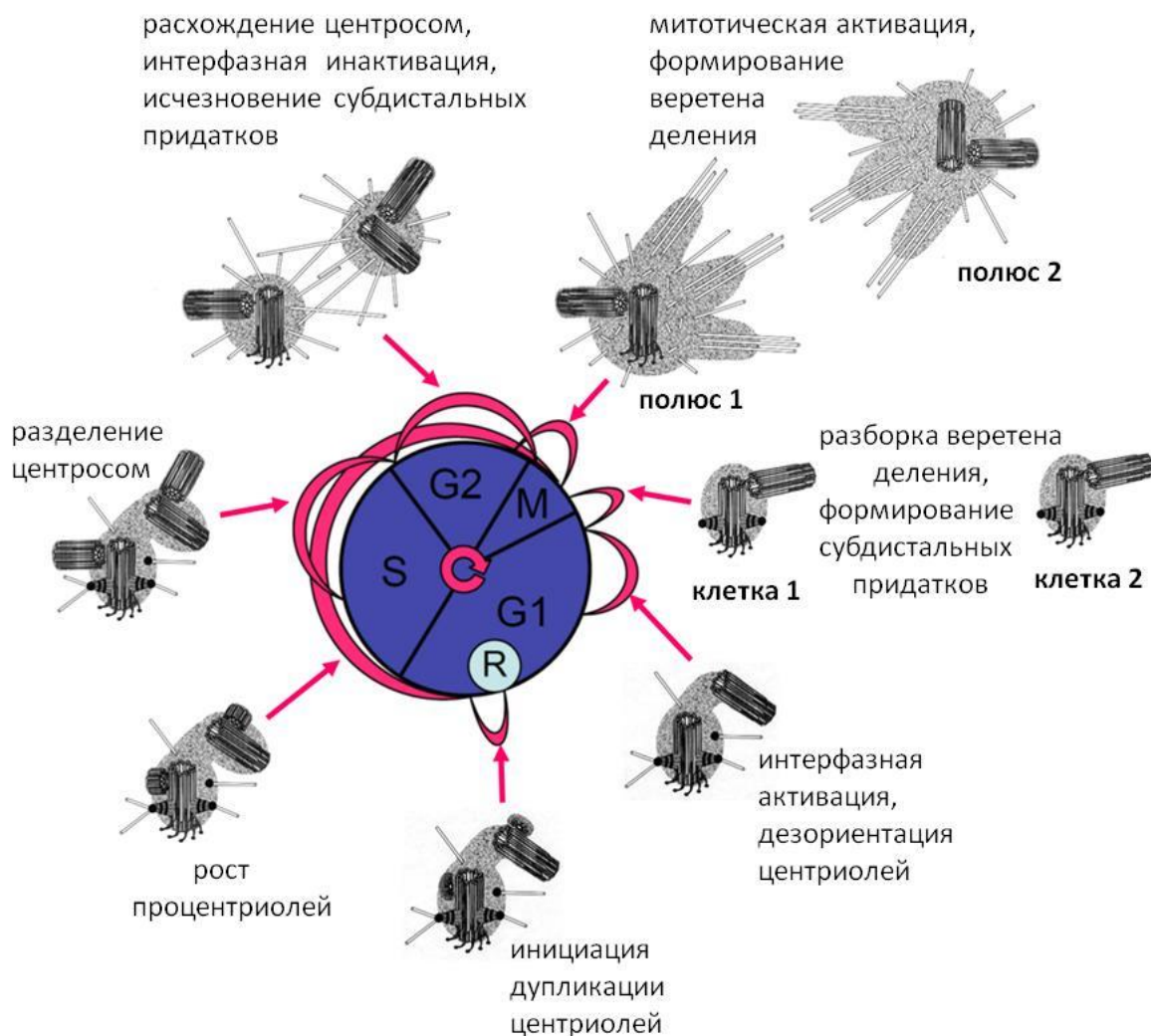


Рис. 1. Центросомальный цикл. В центральном круге показаны фазы клеточного (ядерного) цикла. По [2] с модификациями.

Клетка после митоза получает две центриоли и в G1 фазе клеточного цикла происходит формирование интерфазной centrosомы

Начнём рассмотрение centrosомального цикла с того момента, когда закончилось клеточное деление и материнская клетка дала начало двум дочерним клеткам (фаза G1 на **Рис. 1**). Каждая дочерняя клетка получила по две центриоли, которые в конце митоза сохраняют взаимноперпендикулярную ориентацию и образуют диплосому. Такая ориентация двух центриолей на этой стадии клеточного цикла связана с механизмом их дубликации (см. далее). При этом две центриоли имеют различный «возраст», строение и функциональные способности. Одна из центриолей была сформирована только в предыдущем клеточном цикле, и она получила название дочерняя центриоль. Вторая центриоль по крайней мере на один клеточный цикл старше первой и она получила название материнской центриоли. Материнская центриоль имеет два «свободных» конца, а дочерняя центриоль в отличие от неё своим проксимальным концом направлена в сторону поверхности материнской центриоли. Центриоли окружены тонкофибрилярным перичентриолярным материалом.

В ходе G1 фазы клеточного цикла, две центриоли теряют свою взаимноперпендикулярную ориентацию и расходятся на некоторое расстояние друг от друга — диплосома распадается. На материнской центриоли в это время в дополнение к дистальным придаткам, которые были на этой центриоли уже в митозе формируются субдистальные придатки (которые изначально были названы перичентриолярными сателлитами, термин который широко использовался в русскоязычной литературе о centrosоме [4]). Субдистальные придатки не являются обязательными компонентами centrosом, их количество может варьировать от 0 до 13 в клетках различных типов. Они имеют коническую форму с опорой на 2 или 3 триплета центриоли и округлую головку диаметром около 50 нм. В головках субдистальных придатков концентрируются белки, связанные с нуклеацией микротрубочек (МТ) (см. **Микротрубочки**). Вторым типом дополнительных структур, связанных опять же практически исключительно с материнской центриолью является первичная ресничка. В отличие от центриоли, которая состоит из 9 триплетов МТ, первичная ресничка содержит 9 дуплетов МТ, которые являются продолжениями МТ «А» и «В» центриолярного цилиндра. Первичная ресничка всегда образуется на дистальном конце материнской центриоли в месте её контакта с мембраной. Это может быть внешняя плазматическая мембрана, тогда ресничка выходит своим концом во внеклеточную среду или мембранный пузырьк в цитоплазме, тогда первичная ресничка располагается полностью внутри клетки. Часто

впоследствии этот мембранный пузырьк сливается с плазматической мембраной и первичная ресничка таким образом выходит во внеклеточное пространство. Дистальные придатки материнской центриоли при этом играют роль связующих элементов между центриолью и клеточной мембраной. Первичная ресничка не обладает подвижностью и является своеобразным детектором внешних сигналов для клетки. Видоизмененные первичные реснички имеются в таких органах чувств как глаз и ухо. Первичная ресничка может появляться на centrosome в различные периоды клеточного цикла, но преимущественно формируется в G1 фазе. Выход клеток из клеточного цикла в G0 фазу также стимулирует образование первичных ресничек. При переходе клетки от интерфазы к митозу в поздней G2 фазе клеточного цикла первичная ресничка резорбируется. Кроме первичной реснички в состав centrosome могут входить ещё два вида необязательных компонентов - исчерченные корешки и сателлиты. **Исчерченные корешки** получили такое название в связи с наличием поперечной исчерченности, периодичность которой варьирует в широких пределах от 12 до 90 нм. В клетках, имеющих подвижные реснички, исчерченные корешки прикреплены к проксимальной части базальных телец и «заякоривают» их в цитоплазме клеток. В нецилиарных клетках исчерченные корешки встречаются довольно редко и непосредственно не связаны с центриолями, хотя и лежат рядом с ними. **Сателлиты** представляют собой глобулярные тельца располагающиеся по периферии перичентриолярного материала. В сателлитах концентрируются некоторые функционально активные белки centrosome.

В конце фазы G1 клетка «принимает решение» идти ли ей в следующий цикл или выйти из цикла в фазу G0

Как показали эксперименты по изучению влияния ростовых факторов (содержащихся в сыворотке, добавляемой в культуральную среду для роста клеток) на продвижение клетки в клеточном цикле, клетка «принимает решение» идти в следующий митоз во второй половине фазы G1 [5]. Внутриклеточные механизмы, участвующие в регуляции начала дупликации, были установлены независимо друг от друга сразу в трех лабораториях [6-8]. Основные этапы этого процесса состоят в следующем. Во второй половине фазы G₁, в точке рестрикции (R point или G₁ restriction point) запускается сложная цепь биохимических реакций, зависящих от целого ряда факторов: размера клетки, наличия внешних ростовых факторов и других условий роста клетки и её взаимодействия с окружающими клетками. Установлено, что в результате фосфорилирования комплексом ЦиклинD/CDK 4/6 белка pRB,

последний теряет способность связывать факторы активации транскрипции EF2. Освобождающиеся факторы EF2 активируют синтез циклинов E и A, что приводит к началу дупликации центриолей. Таким образом, оба процесса – как репликация ДНК, так и дупликация центриолей, регулируются одним цитоплазматическим механизмом.

Если эти условия перехода не соблюдаются, то клетка прекращает своё движение по клеточному циклу, такое состояние клетки получило название фаза G0. При определённых условиях возможен обратный переход и возвращение клетки из фазы G0 в фазу G1 и дальнейшее продвижение её по клеточному циклу. Терминально дифференцированные клетки обычно выходят из клеточного цикла в G1 фазе, следовательно в таких клетках имеется 2 центриоли. В отличие от centrosом делящихся клеток центриоли в них часто сохраняют взаимную ориентацию близкую к перпендикулярной и образуют диплосомы. Такие диплосомы можно видеть, например, в клетках крови или нейронах.

Появление процентриолей вблизи двух центриолей – первый признак того, что клетка готовится к следующему митозу

Первым морфологическим проявлением решения клетки продолжить своё движение по клеточному циклу, которое правда можно увидеть только с помощью электронного микроскопа, является начало дупликации центриолей. Молодые формирующиеся центриоли получили название **процентриолей**. В отличие от первичной реснички, процентриоли формируются на каждой из двух центриолей в клетке. По одним данным процентриоли появляются на материнской и дочерней центриолях одновременно, по другим данным процентриоль на материнской центриоли может появляться чуть раньше, чем на более молодой дочерней центриоли. В отличие от репликации ДНК новая копия центриоли формируется не на матрице старой органеллы, а рядом с ней. Поэтому неверно называть процесс удвоения центриолей репликацией по аналогии с репликацией ДНК. Сначала вблизи поверхности проксимального конца центриоли появляется электронноплотный диск, иммуноцитохимические и биохимические исследования показали, что этот диск содержит белки PLK4 и STIL (**Рис. 2А, Д**).

Этот процесс тонко регулируется, поэтому на каждой центриоли формируется только одна процентриоль и только один раз за клеточный цикл. Эту регуляцию можно нарушить искусственно, подняв в клетке концентрацию белка PLK4 – в этом случае

происходит закладка сразу нескольких procentриолей на одной центриоли. Далее procentриолярный диск несколько отдалится от поверхности центриоли и в его центре можно увидеть просвет (Рис. 2Б, Е).

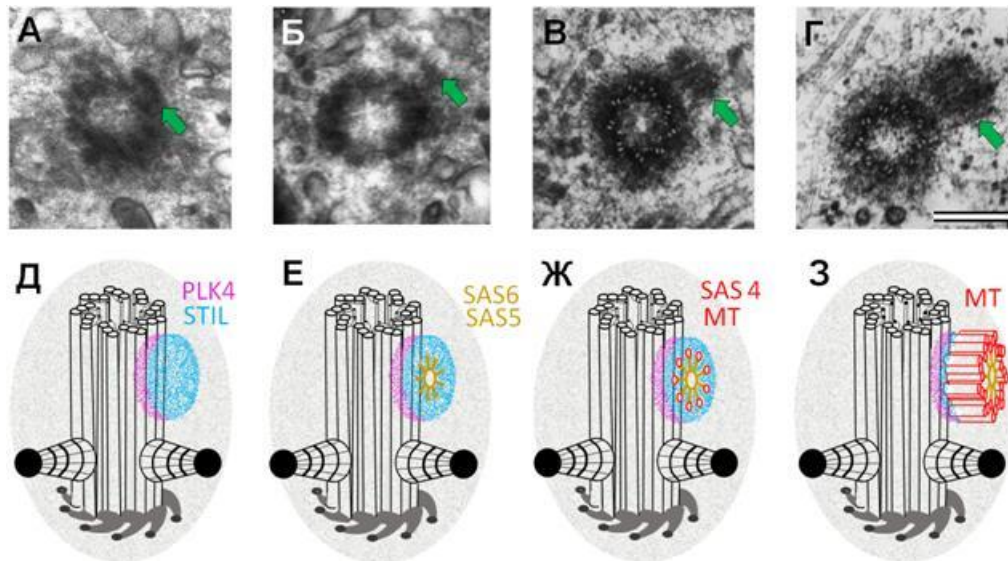


Рис. 2. Процесс дупликации центриолей и его регуляция. По [9] с модификациями.

На этой стадии в составе procentриоли появляется белок SAS-6, который является основой для закладки симметрии 9 порядка (см. статью *Центриоль*). Было показано, что по крайней мере в некоторых типах клеток первые этапы закладки procentриолей происходят в G1 фазе клеточного цикла, то есть центриоли начинают дублироваться до начала репликации ДНК в ядре [10]. Дальнейший рост procentриолей происходит уже в S и G2 фазах клеточного цикла (Рис. 2В, Г, Ж, З). По различным данным procentриоли дорастают до размера своих материнских центриоллей или уже к началу или по окончании первого в их жизни митоза.

Как из одной centrosомы в клетке образуется два полюса веретена деления

Как уже было сказано, в митозе в каждом из полюсов располагаются диплосомы, состоящие из 2 центриолей. Когда же происходит разделение единой centrosомы на две части? Этот вопрос не имеет простого и однозначного ответа. И причиной тому является движение материнской центриоли относительно дочерней уже G1 фазе клеточного цикла [11]. Две центриоли уже в это время могут расходиться на расстояние в несколько микрон, вплоть до того, что они могут располагаться по разные стороны от клеточного ядра. Является ли это событие частым и закономерным зависит от типа клеток. В классическом варианте, как уже было отмечено, сразу после митоза диплосома распадается и две центриоли расходятся на небольшое расстояние. При этом

две центриоли сохраняют связь друг с другом, что подтверждается тем фактом, что при их выделении из клеток материнская и дочерняя центриоли продолжают оставаться в едином комплексе [12]. В большинстве случаев расхождение двух centrosом происходит уже после того, как сформируются достаточно длинные процентриоли. Этот процесс происходит в два этапа – на первом происходит разделение centrosом, на втором их расхождение на расстояния сравнимые с размерами веретена деления (Рис. 1). Эти два этапа по разному зависят от интактности двух систем цитоскелета – МТ и актиновых микрофиламентов [13]. Регуляция процесса разделения и расхождения centrosом пока ещё недостаточно хорошо изучена. Одним из ключевых белков, который принимает участие в этих процессах является киназа Аврора-А. Эта киназа появляется в centrosоме уже в S фазе клеточного цикла. Физически разделение centrosомы происходит благодаря активности кинезин-подобного мотора XIEg5 (KIF11), который появляется между двумя расходящимися centrosомами уже после того, как в них была аккумулирована Аврора-А киназа (Рис. 3).

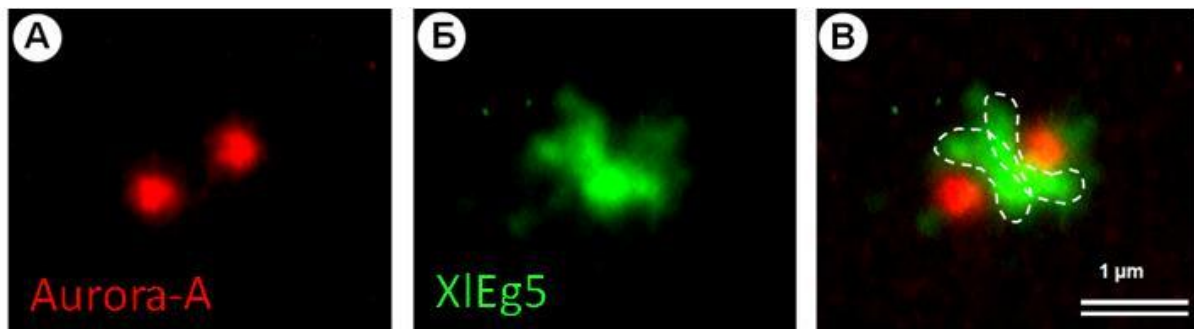


Рис. 3. Расхождение двух centrosом в процессе подготовки клетки к митозу в G2 фазе клеточного цикла в клетке линии XL2. На правой фотографии показана совмещённая окраска и обозначены предполагаемые зоны взаимодействия двух групп антипараллельных МТ, ассоциированных с двумя centrosомами, посредством связанных с ними димеров белка XIEg5. По [9] с модификациями.

Расхождение centrosом происходит за счёт расталкивания димерами XIEg5 антипараллельных МТ, нуклеированных этими centrosомами. XIEg5 является мотором, осуществляющим движение в сторону плюс конца МТ, поэтому, когда димер этого мотора садится одновременно на две антипараллельные МТ, это приводит к движению этих МТ и связанных с ними двух centrosом в противоположные стороны.

Перестройка centrosомы при переходе от интерфазы к митозу

Важным моментом перестройки морфологии centrosом перед митозом является переключение с полимеризации цитоплазматических МТ на формирование митотического веретена. Цитоплазматические МТ прогрессивно разбираются и изначально происходит формирование профазных звезд МТ. При этом, как уже было сказано ранее, разбирается первичная ресничка, если она присутствовала на материнской центриоли. Кроме того, исчезают субдистальные придатки, но дистальные придатки сохраняются на материнской центриоли. Дистальные придатки на бывшей дочерней центриоли в противоположном полюсе веретена появляются в ходе митоза. Митотическая centrosома растёт в объёме за счёт формирования вокруг центриолей **митотического гало**, которое достигает 1 микрона в диаметре и даже более. При этом в гало полностью бывает погружена материнская центриоль и проксимальный, т.е. обращённый к ней конец дочерней центриоли. Как теперь понятно из изложенного выше, взаимная ориентация в митозе материнской и дочерней центриолей в диплосоме связана с механизмом роста процентриоли, будущей дочерней центриоли, перпендикулярно поверхности материнской центриоли.

Организация системы микротрубочек в клетке и другие функции centrosомы

Основной функцией centrosомы традиционно считается организация системы МТ в клетке. При этом centrosома может формировать МТ четырьмя различными способами: 1) формирование радиальной системы цитоплазматических МТ; 2) формирование МТ веретена деления; 3) формирование МТ первичной реснички, а также подвижных жгутиков и ресничек; 4) формирование МТ процентриоли [3].

Однако, в последнее время понимание функций centrosомы в клетке претерпевает существенные изменения. Теперь centrosому принято считать главным регуляторным и распределительным центром клетки. Свообразным клеточным процессором, который преобразует заложенную в клеточном ядре информацию в реальную функциональную активность клетки. Это во многом связано с тем, что centrosома формирует в клетке радиальную систему транспорта – систему МТ, по которой центростремительно (от периферии клетки к центру) с помощью белков семейства динеинов движутся одни «грузы» и центробежно (от центра к периферии клетки) с помощью белков семейства кинезинов движутся другие грузы. Центральное положение centrosомы, которое и дало ей её название, и близость к комплексу Гольджи способствует эффективности осуществления внутриклеточного транспорта и координации процессов регуляции.

Кроме того, регуляторные процессы в клетке часто требуют схождения в одном месте и образования комплексов из нескольких белков. Очевидно, что такой процесс будет гораздо более эффективным, если белки комплекса будут встречаться в одной точке, а не на поверхности мембранных структур и, тем более не в объёме цитоплазмы. Оперативность и точность реагирования клетки на внешние и внутренние сигналы в случае существования одного регуляторного центра существенно повышается. Кроме того, концентрация таких регуляторных белков может быть значительно ниже, что также является несомненным преимуществом такой внутриклеточной организации.

Связано ли количество центриолей в с плоидностью клетки

Нельзя не заметить, что число центриолей в центросоме соответствует плоидности клетки – после митоза клетки имеют два набора хромосом и две центриоли, в ходе клеточного цикла происходит удвоение генетического материала – репликация ДНК и удвоение числа центриолей – их дупликация. Есть ли прямая взаимосвязь между количеством центриолей и плоидностью клетки? Ответ на этот вопрос был получен при исследовании клеток самцов и самок ос. Дело в том, что у перепончатокрылых насекомых наследование пола зависит от оплодотворения – оплодотворённые яйцеклетки развиваются в диплоидных самок, а неоплодотворённые яйцеклетки развиваются в гаплоидных самцов. Ультраструктурное исследование показало, что и в диплоидных клетках самок и в гаплоидных клетках самцов количество центриолей одинаково – две после митоза и четыре перед следующим митозом. Таким образом, нет генетической регуляции количества центриолей в зависимости от плоидности клеток. Ситуация в полиплоидных клетках иная, в них количество копий генома кратно удваивается при блоке клеточного деления. Соответственно пропорционально увеличивается и количество центриолей в таких клетках.

Почему центросома располагается в центре клетки

Центросома в большинстве соматических клеток, за исключением некоторых высокодифференцированных и специализированных, занимает центральное положение, сдвигая ближе к периферии даже такую огромную по сравнению с ней клеточную органеллу как ядро. Изначально предполагалось, что центральное положение в клетке центросомы связано исключительно с организацией радиальной системы МТ, которые растут во все стороны от неё и упираются изнутри в клеточную мембрану. Эта гипотеза была проверена и подтверждена *in vitro* при помещении изолированных из клеток центросом в искусственные ячейки и полимеризации на них МТ из выделенного

тубулина [14]. Однако ситуация в живых клетках оказалась существенно сложнее, как было показано в серии изящных экспериментов. Положение centrosомы регулируется балансом сил натяжения, связанным с белком-мотором цитоплазматическим динеином, а также зависит от взаимодействия centrosомальных МТ с актин-миозиновой цитоскелетной системой клетки [15].

Заболевания, связанные с нарушениями функций centrosомы

Поскольку centrosома играет принципиальную роль в процессе клеточного деления, нарушения её функционирования приводят к фатальным последствиям для клеток и, в ряде случаев, для организма в целом. Неравномерное распределение хромосом между дочерними клетками является причиной анеуплоидии, что может быть причиной злокачественного перерождения клеток. В раковых клетках наблюдается как дисбаланс многих centrosомальных белков, так и морфологически выявляемые отклонения от нормальной структуры centrosом, что уже активно используется для ранней диагностики онкологических заболеваний. Другим типом заболеваний, связанных с centrosомой являются генетические врождённые заболевания. Многие из них связаны с неспособностью centrosомы формировать нормальные реснички и жгутики, такие заболевания получили название цилиопатии. Поскольку реснички играют важную роль во многих тканях (дыхательная система, мозг, почки, органы размножения) такие болезни имеют множественные последствия для организма. При синдроме Картагенера кроме этого наблюдается равновероятное расположение органов в зеркальном положении (сердце слева или справа) – синдром *situs inversus*. Как выяснилось причиной такого явления также является нарушение функционирования ресничек нодального бугорка в эмбрионе. В настоящее время уже описано множество болезней, которые связаны с дефицитом или гиперпродукцией отдельных centrosомальных белков [1].

Литература:

1. Узбеков Р.Э., Алиева И.Б. (2013) Centrosома. История изучения и новые открытия. От цитоплазматической гранулы до центрального комплекса внутриклеточной регуляции. Под редакцией проф. Е.С. Надеждиной. Издательство Московского университета. 320 стр.
2. Uzbekov R.E., Avidor-Reiss T. (2020) Principal postulates of centrosomal biology. Version 2020. *Cells*. 9(2156). doi: 10.3390/cells91021569.
3. Alieva I.B., Uzbekov R.E. (2016) Where are the limits of the centrosome? *Bioarchitecture*, 6(3):47-52. doi: 10.1080/19490992.2016.1168957.

4. Воробьев И. А., Надеждина Е. С. (1986) Центриольный аппарат и его роль в организации микротрубочек. В сб. Общие проблемы физико-химической биологии (под ред Ю. С. Ченцова), ВИНТИ, Москва, 1-164.
5. Zetterberg A., Larsson O. (1995). Cell Cycle Progression and Cell Growth in Mammalian Cells: Kinetic Aspects of Transition Events. In C. Hutchison, & D. M. Glover, (Eds.), Cell Cycle Control, (206-227). Oxford: IRL Press at Oxford University press.
6. Hinchcliffe E.H., Li C., Thompson E. A., Maller J.L., Sluder G. (1999) Requirement of Cdk2-cyclin E activity for repeated centrosome reproduction in *Xenopus* egg extracts. *Science*, 283, 851-854.
7. Lacey K.R., Jackson P.K., Stearns T. (1999) Cyclin-dependent kinase control of centrosome duplication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 (6), 2817-2822.
8. Meraldi P., Lukas J., Fry A. M., Bartek J., Nigg E. A. (1999) Centrosome duplication in mammalian somatic cells requires E2F and Cdk2-cyclin A. *Nat. Cell Biol.*, 1, 88-93.
9. Prigent C., Uzbekov R. (2022) Duplication and Segregation of Centrosomes during Cell Division. *Cells*;11(15):2445. doi: 10.3390/cells11152445.
10. Uzbekov R. E. (2007) Centriole duplication in PE (SPEV) cells starts before beginning of DNA replication. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 2007, Vol. 1, No. 3, pp. 206–211.
11. Piel M., Meyer P., Khodjakov A., Rieder C.L., Bornens M. (2000) The respective contributions of the mother and daughter centrioles to centrosome activity and behavior in vertebrate cells. *J.Cell Biol.* 149(2), 317-330.
12. Bornens M., Paintrand M., Berges J., Marty M.C., Karsenti E. (1987) Structural and chemical characterization of isolated centrosomes. *Cell Motil Cytoskeleton.*; 8(3):238-49.
13. Uzbekov R., Kireyev I., and Prigent C. (2002) Centrosome separation: respective role of microtubules and actin filaments. *Biol. Cell*, 94(4-5), p 275-288. doi: 10.1016/s0248-4900(02)01202-9.
14. Holy T.E., Dogterom M., Yurke B., Leibler S. (1997) Assembly and positioning of microtubule asters in microfabricated chambers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94, 6228-6231.
15. Burakov A., Nadezhdina E., Slepchenko B., Rodionov V. (2003) Centrosome positioning in interphase cells. *J. Cell Biol.*, 162(6), 963-969.