

ЦЕНТРОСОМА – ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ МУЛЬТИБЕЛКОВЫЙ КЛЕТОЧНЫЙ КОМПЛЕКС

Обзор

© 2008 г. И.Б. Алиева¹, Р.Э. Узбеков^{*1, 2}

¹ НИИ физико-химической биологии
им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова,
119992 Москва

² Факультет биоинженерии и биоинформатики
МГУ им. М.В. Ломоносова, 119992 Москва; факс: (495)939-3181,
электронная почта: rustuzbekov@aol.com и irina_alieva@belozersky.msu.ru

Поступила в редакцию 20.08.07
После доработки 12.11.07

Представлен обзор современного состояния знаний о многочисленных белках и белковых ансамблях, выявляемых в составе центросомы, которые можно разделить на следующие функциональные группы: белки, обеспечивающие нуклеацию микротрубочек; белки, участвующие в заякоривании микротрубочек; белки, отвечающие за дупликацию центриолей; белки-регуляторы клеточного цикла; белки регуляторы роста первичной реснички, белки-регуляторы цитокинеза. Предложена структурно-временная классификация белков центросомы и дана схема взаимосвязей между белками различных центросомальных комплексов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: белки, центросома, центриоль, микротрубочки, клеточный цикл.

Центросома — клеточная органелла, видимая на светооптическом уровне как плотная гранула, имеет сложную ультраструктуру, сходную в большинстве исследованных клеток животных. В ее состав входит пара центриолей (структур цилиндрической формы, состоящих из девяти триплетов микротрубочек (МТ)), которые окружены перичентриольным материалом (рис. 1). Следует отметить, что МТ триплетов центриольных цилиндров крайне устойчивы и, в отличие от цитоплазматических МТ, не разбираются под действием митостатиков и холода [1–3]; их можно разрушить лишь на выделенных центриолях высокими концентрациями солей [4]. После удаления триплетов центриоль сохраняет свою форму — полученную структуру назвали центриольной оправой (centriolar rim) [4]. Следовательно, основу центриольных цилиндров составляют не столько триплеты МТ, сколько окружающий их материал — матрикс центриолей.

Центриоли в паре различны, одна из них, зрелая или материнская, в отличие от второй, незрелой или дочерней, несет на себе дополнительные

структуры: перичентриольные сателлиты и придатки. Другое отличие материнской центриоли состоит в том, что она способна формировать первичную ресничку, с которой часто ассоциированы исчерченные корешки. Длина зрелого центриольного цилиндра в среднем составляет 0,3–0,5 мкм, диаметр его около 0,2 мкм. Наряду с компонентами, упомянутыми выше, в состав центросомы клеток отдельных типов могут входить и дополнительные структуры, например, свободные фокусы схождения микротрубочек. Составляющие центросому элементы и сами по себе устроены сложно. Детальный анализ всех морфологических аспектов ее строения был дан в наших предыдущих публикациях [5, 6].

В настоящей работе мы представляем обзор данных о белках и белковых комплексах, выявляемых в составе центросомы, анализ которых необходим для понимания принципов функционирования этой органеллы в клетке.

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ ЦЕНТРОСОМЫ

Центросомальные белки могут быть классифицированы по нескольким параметрам. Во-первых, существуют структурные белки, непосред-

Принятые сокращения: МТ — микротрубочки, АТ — антитела.

* Адресат для корреспонденции и запросов оттисков.

ственно входящие в состав центриолей или локализованные в перичентриолярном материале. Во-вторых, центросомальные белки могут быть постоянно связаны с центросомой или появляться в ее составе в определенные моменты клеточного цикла. В-третьих, центросомальные белки могут быть классифицированы по их функциям: белки-моторы, регуляторные белки клеточного цикла, компоненты комплекса нуклеации МТ и т.д. Любой из центросомальных белков по соответствующей выбранному параметру классификации будет входить в ту или иную выделенную группу. Таким образом, дать универсальную классификацию, охватывающую все известные на настоящий момент белки центросомы, невозможно. Такое положение создает определенную интригу в данной области исследований и заставляет по-новому взглянуть на весь массив

имеющихся данных, накопленных со времен ранних светооптических и электронномикроскопических экспериментов, и в нынешнюю эпоху молекулярной идентификации белков.

На основе анализа известных на настоящий момент фактов нами предложена структурно-временная классификация белков, основанная на разном родстве белков с основными компонентами центросомы. Эта классификация вытекает из результатов экспериментов, в которых последовательно удалялись белки выделенных центросом [7], а также из наблюдений за формированием центросомы, функционирующей как центр нуклеации МТ [8]. В первом случае наблюдалась последовательная потеря центросомальных белков, коррелирующая с потерей функциональной активности центросомы, а во втором — восстановление нуклеирующей актив-

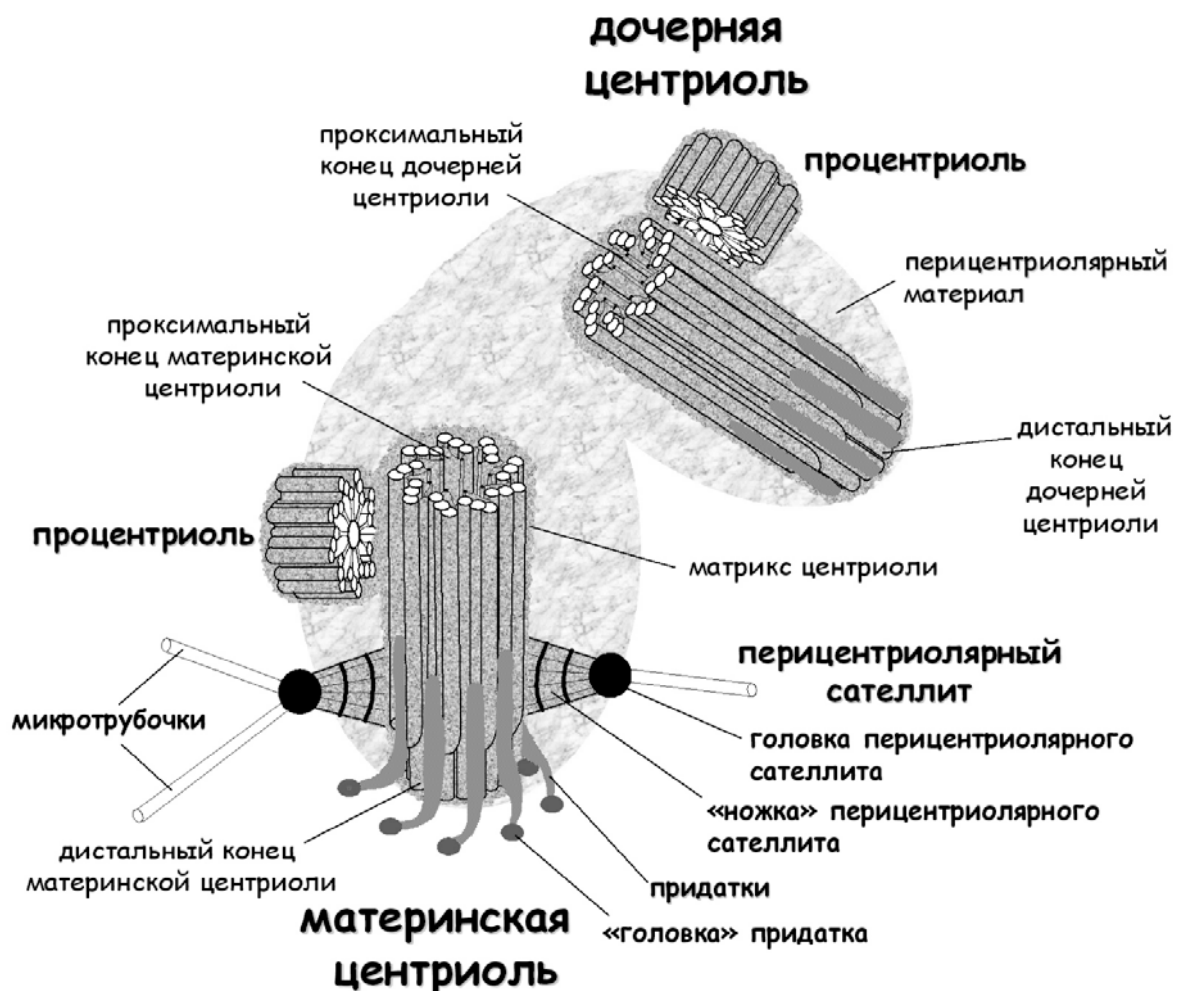


Рис. 1. Упрощенная схема строения центросомы в интерфазных клетках млекопитающих в начале S-фазы клеточного цикла: материнская и дочерняя центриоли, а также растущие от них процентиоли, окружены перичентриолярным материалом; на материнской центриоли расположены перичентриолярные сателлиты и придатки. Первичная ресничка и исчезнувшие корешки не показаны

ности по мере накопления ею белков. В отличие от основанной на аналогичном подходе классификации Андерсена [9], мы не отождествляем центриоль и centrosому, считая первую базовым компонентом последней, и рассматриваем как отдельные компоненты матрикс центриоли и перичентриольный материал. Вместе с тем, мы не акцентируем исключительность на МТ-полимеризующей активности centrosомы, а предлагаем полифункциональный подход. Поскольку в настоящее время накоплено достаточно данных (полученных методом подавления синтеза исследуемых белков с помощью коротких интерференционных РНК) о зависимости centrosомальной локализации одних белков от наличия в ее составе других, мы используем для своей классификации данные о межбелковых взаимодействиях в дополнение к результатам экспериментов по устойчивости centrosомаль-

ных белков к солевой и карбамидной экстракции. Следовательно, наша классификация позволяет рассматривать centrosому не только с точки зрения нуклеации МТ, но и в связи с другими, присущими ей активностями.

Таким образом, можно выделить три группы белков. Первая — белки триплетов МТ и матрикса центриолей, ко второй относятся белки перичентриольного материала, к третьей — белки, лабильно ассоциированные с centrosомой (таблица). Часть белков из второй и третьей групп ассоциирована с centrosомой не постоянно, а на определенных стадиях клеточного цикла, такие белки мы классифицируем как факультативные (таблица). Такая классификация, на наш взгляд, позволяет максимально обобщить известные на настоящий момент данные о белках centrosомы и оставляет возможность для развития по мере накопления новых данных.

Структурно-временная классификация основных белков centrosомы

Белки триплетов и матрикса центриолей	Белки перичентриольного материала	Белки, ассоциированные с centrosомой
α-тубулин* β-тубулин* Тектины* γ-тубулин Центрин Перицентрин Нинеин Ценексин hsp 73 TCP-1 SER110 центриолин центробин	γ-тубулин γ-TuSC-комплекс¹ γ-TuRC-комплекс² δ-тубулин ε-тубулин η-тубулин центросомин А PCM-1 Nek2-киназа центросомин В CP190 CP60 Nlp CG-NAP/ACAP450	CDK 1-киназа Xklp2-мотор динеин динактиновый комплекс³ γ-тубулин** катанин NuMA комплекс дупликации⁴ p53 Аврора А-киназа PLK-киназа Eg5-мотор B23 Циклин А CDK2/циклин Е D-TACC MSPS XMAP215 Ajuba HEF1

* Белки триплетов МТ.

** Дополнительный пул, рекрутируемый из цитоплазмы в митозе.

¹ В состав γ-TuSC-комплекса входят две молекулы γ-тубулина и по одной молекуле GCP2- и GCP3-белков.

² В составе γ-TuRC комплекса содержится несколько копий γ-тубулина и, по крайней мере, пять других белков — GCP2, GCP3, GCP4, GCP5 и GCP6.

³ В состав динактинового комплекса входят следующие белки: EB1, p150^{Glued}, p135^{Glued}, p62, динамитин (p50), Agr1 (центрактин), p37 (CapZα), p32 (CapZβ), p27, p24.

⁴ В состав комплекса дупликации центриолей входят белки SPD-2, ZYG-1, SAS-6, SAS-5, SAS-4 и их гомологи.

Обычным шрифтом даны факультативные белки, наличие или концентрация которых в centrosоме зависит от стадии клеточного цикла. В таблице не внесены белки, данные о локализации которых в centrosоме противоречивы или неполны.

БЕЛКИ ТРИПЛЕТОВ ЦЕНТРИОЛЕЙ

Классические белки семейства тубулинов.

Первыми охарактеризованными белками центросом были, естественно, составляющие основу МТ триплетов центриолярных цилиндров α - и β -тубулины, образующие димер с молекулярной массой 110 кДа (50–55 кДа для каждого из тубулинов). Даже у эволюционно далеких друг от друга организмов последовательности аминокислот в молекулах тубулинов идентичны примерно на 40%. Практически идентичны тубулины птиц и млекопитающих [10–12]. Внутренняя гомология (α – α или β – β) между последовательностями тубулинов из разных организмов составляет около 60%, а у животных достигает 97% для α -тубулина и 95% для β -тубулина [13]. Универсальность построения МТ с одной стороны, и многообразие клеточных структур, имеющих в своем составе МТ с другой стороны, подразумевают наличие модификаций МТ и/или составляющих их тубулинов в зависимости от выполняемой ими функции.

Во-первых, в каждом организме существуют несколько изоформ как α -, так и β - тубулинов. У позвоночных их обычно от двух до семи для каждого из тубулинов [14, 15]. Сходство между соответствующими изоформами из разных видов больше, чем между разными изоформами у одного вида [11, 16]. Было показано, что МТ могут содержать одновременно все экспрессирующиеся в клетке изоформы [17]. С другой стороны, есть данные о неоднородном распределении различных изоформ в МТ-структурах, что вероятно также связано с различной способностью изоформ к посттрансляционным изменениям [18] и к их взаимодействию с белками, ассоциированными с МТ [19].

Во-вторых, молекулы тубулина подвергаются посттрансляционным изменениям, преимущественно вблизи вариабельного С-конца [15, 20]. Детирозилирование, полиглутаминирование и полиглицилирование характерны только для этого белка [21]. В составе центриолей и связанных с ними ресничек было отмечено ацетилирование α -тубулина [22–24]. Сайтом ацетилирования обычно бывает лизин, в частности Lys40 [25]. Полиглицилирование β -тубулина может быть необходимо для нормальной подвижности сперматозоидов [26] и регуляции цитокinesis [27].

Полиглутаминирование – присоединение к γ -карбоксильной группе глутаминового остатка от одного до семи остатков глутамата, описано для α -тубулина [28–31]. Оно необходимо для взаимодействия МТ с МТ-ассоциированными

белками и кальцием и, вероятно, играет важную роль в регуляции динамики полимеризации и деполимеризации МТ [28]. МТ триплетов полиглутаминируются уже на начальных этапах роста процентиолей, что повышает их устойчивость [32, 33].

В стационарном состоянии весь пул мономерного тубулина в клетках становится тирозилированным [34, 35], поскольку тубулин-тирозинлигаза активна только по отношению к мономерному тубулину [36]. Что касается МТ, то уровень тирозилирования зависит от их времени жизни [34, 37, 38]. В долгоживущих МТ, тубулинкарбоксипептидаза, которая активна только в отношении полимеризованного тубулина [39], катализирует отрыв С-концевого тирозина [40], поэтому МТ триплетов центриолей являются детирозилированными. Для α -тубулина в клетках нервной ткани, а также α -тубулина, входящего в состав МТ ресничек и жгутиков, описано существование белка без двух последних оснований (Glu450 и Tyr451). Эта модифицированная форма получила название $\Delta 2$ -тубулин [41, 42]. Потеря двух концевых оснований приводит к тому, что $\Delta 2$ -тубулин перестает быть субстратом для тубулин-тирозинлигазы. Такой тубулин выходит из цикла иррозилирования–детирозилирования, и МТ, содержащие $\Delta 2$ -тубулин становятся значительно более стабильными [43].

Фосфорилирование β -тубулина может происходить по остаткам серина [29, 44, 45], в частности по Ser444 [46, 47] и тирозиновым остаткам [48]. Устойчивость МТ, входящих в состав триплетов центриолей и ресничек к деполимеризующим воздействиям связана, в значительной мере, с посттрансляционными модификациями β -тубулина – полиглутаминированием, ацетилированием и фосфорилированием.

Кроме того, тубулины способны взаимодействовать с различными МТ-ассоциированными белками, что существенно меняет свойства МТ центросомы, ресничек или жгутиков.

Тектины (tektins) – белки, постоянно присутствующие в центриолях, ресничках, жгутиках и базальных тельцах [49–51]. Первоначально тектины были выделены из дуплетов МТ жгутиков сперматозоидов морского ежа. Различают три типа белков этого семейства: тектин-А (~53 кДа), тектин-В (~51 кДа) и тектин-С (~47 кДа) [49, 52]. В настоящее время охарактеризованы тектины различных типов для широкого спектра организмов [53]. Тектины имеют вторичную структуру, очень сходную со структурой промежуточных филаментов [54, 55], хотя гомология последовательности с белками промежуточных филаментов у них очень незначительна. В составе жгутика тектины формируют тонкие фила-

менты диаметром 2–3 нм, которые выявляются иммуноэлектронно-микроскопическим методом после удаления тубулинов. Это свидетельствует о том, что в интактных жгутиках они расположены во внутренней части МТ [56]. Было показано, что тектины А1 и В1 способны образовывать стабильные гетеродимеры, а тектин С — гомодимеры [52, 57], которые формируют, по крайней мере, один из протофиламентов в дуплетах МТ жгутика [58]. Высокий уровень экспрессии тектинов отмечается в тканях, клетки которых имеют реснички или жгутики, — семенниках, трахее и легких [53, 59]. В центросоме тектины были обнаружены в клетках линий СНО и HeLa [51, 60]. Иммуноэлектронно-микроскопическое исследование показало локализацию тектина-В в перицентриолярном материале [51]. АТ к тектину-В выявляли этот белок и на центриолях, выделенных из клеток линии СНО, т.е. его локализация не была связана с ассоциированными с центросомой МТ [51]. Локализация тектина-В в районе центросомы зависела от стадии клеточного цикла — этот белок появлялся в прометафазе и исчезал в поздней телофазе [51]. Предполагается, что функцией тектинов в составе центриолей может быть стабилизация и регуляция длины центриолярных цилиндров [50, 61].

БЕЛКИ МАТРИКСА ЦЕНТРИОЛЕЙ

Центрин, или кальтрактин (centrin, caltractin), кислый белок с молекулярным весом ~21 кДа. Он был обнаружен в центриолях, базальных тельцах и полюсах митотического веретена в клетках различных типов от водорослей, высших растений и беспозвоночных до млекопитающих [62–65]. Как было впервые показано на клетках водорослей, центрин может формировать новый класс филаментов диаметром 3–8 нм, способных к кальцийзависимому сокращению [66–69]. В отличие от подвижности, связанной с акто-миозиновым комплексом, которая основана на скольжении одних филаментов относительно других и подвижности, основанной на взаимодействии механохимических моторов с МТ, подвижность, связанная с центрином, основана на суперскручивании филаментов [66, 70]. Центрин — кальцийсвязывающий белок, который потенциально может быть фосфорилирован киназами А и $p34^{cdc2}$ [65]. Хотя функциональное значение фосфорилирования центрина не ясно, было показано, что оно коррелирует с увеличением количества центринсодержащих филаментов [67, 71]. Как и γ -тубулин, центрин лишь частично сосредоточен в центро-

соне (рис. 2), большая его часть растворена в цитоплазме [72]. Количество центрина в зрелой центриоли больше, чем в дочерней центриоли [73], и в одном из полюсов веретена также несколько большее, чем в другом [74]. В клетках дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* белок Cdc31p (гомолог центрина в дрожжах), кодируемый геном *CDC31* необходим для дупликации SPB (spindle pole body — аналог центросомы у дрожжей) [75, 76]. Мутации гена *VFL2*, кодирующего центрин (Crcentrin) зеленой одноклеточной водоросли хламидомонады (*Chlamydomonas reinhardtii*) приводили к нарушению процесса удвоения центриолей и базальных телец [77]. Роль центрина (центрина 2p) в дупликации центриолей у млекопитающих была недавно прямо показана в клетках линии HeLa. Подавление экспрессии центрина инъекцией антисмысловой РНК, блокировало репликации центриолей, однако такие клетки вступали в митоз, где в каждом из полюсов веретена присутствовало по одной центриоли [78]. Удивительно, но дочерние клетки, получившие по одной центриоли после митоза, могли завершать еще один или даже два последующих клеточных цикла с формированием митотического веретена (хотя и с видимыми морфологическими нарушениями). В результате этих делений клетки, лишенные зрелой или даже обеих центриолей, были неспособны к правильному цитокинезу и, в конце концов, погибали [78]. У млекопитающих в настоящее время охарактеризовано уже четыре различных центрина — центрины 1p, 2p, 3p и 4p [62, 74, 79, 80]. Сравнительный анализ аминокислотной последовательности показал, что центрин 3p близок к дрожжевому центрину ScCdc31p, тогда как центрины 1p и 2p ближе к центрину из хламидомонады [77, 79]. В отличие от центрина 1p, который преимущественно экспрессируется в мужских половых клетках, центрины 2p и 3p экспрессируются в большинстве клеточных типов у млекопитающих и выявляются, как уже отмечалось, в просвете центриолей и в районе закладки процентриоли [72, 81]. Центрин 4p сходен с центрином 2p, однако специфически экспрессируется только в клетках мозга, почек, легких и семенников и связан с процессом образования реснички [80]. Таким образом, у организмов различных таксономических групп центрины играют важную роль в процессе удвоения центросомы, вне зависимости от того, содержат ли центросомы клеток этих организмов центриоли или нет.

Перицентрин (pericentrin) был обнаружен, как и многие другие центросомальные белки, с помощью аутоиммунных АТ (полученных, в данном случае, из крови больных склеродер-

мой) и впоследствии клонирован [82, 83]. Этот 220-кДа белок является интегральным белком centrosомы, он не может быть отделен от нее даже высокими концентрациями соли [84]. Позже была охарактеризована вторая изоформа перичентрина, имеющая молекулярную массу 350 кДа [85]. Первая изоформа получила название пери-

центрин-А, а вторая – перичентрин-В (другое название перичентрина-В – кендрин [85]). Исследование последовательности перичентрина-А и перичентрина-В (кендрина) показало, что оба эти белка являются продуктами альтернативного сплайсинга одного гена [86]. Также, как и перичентрин-А, перичентрин-В выявляется в

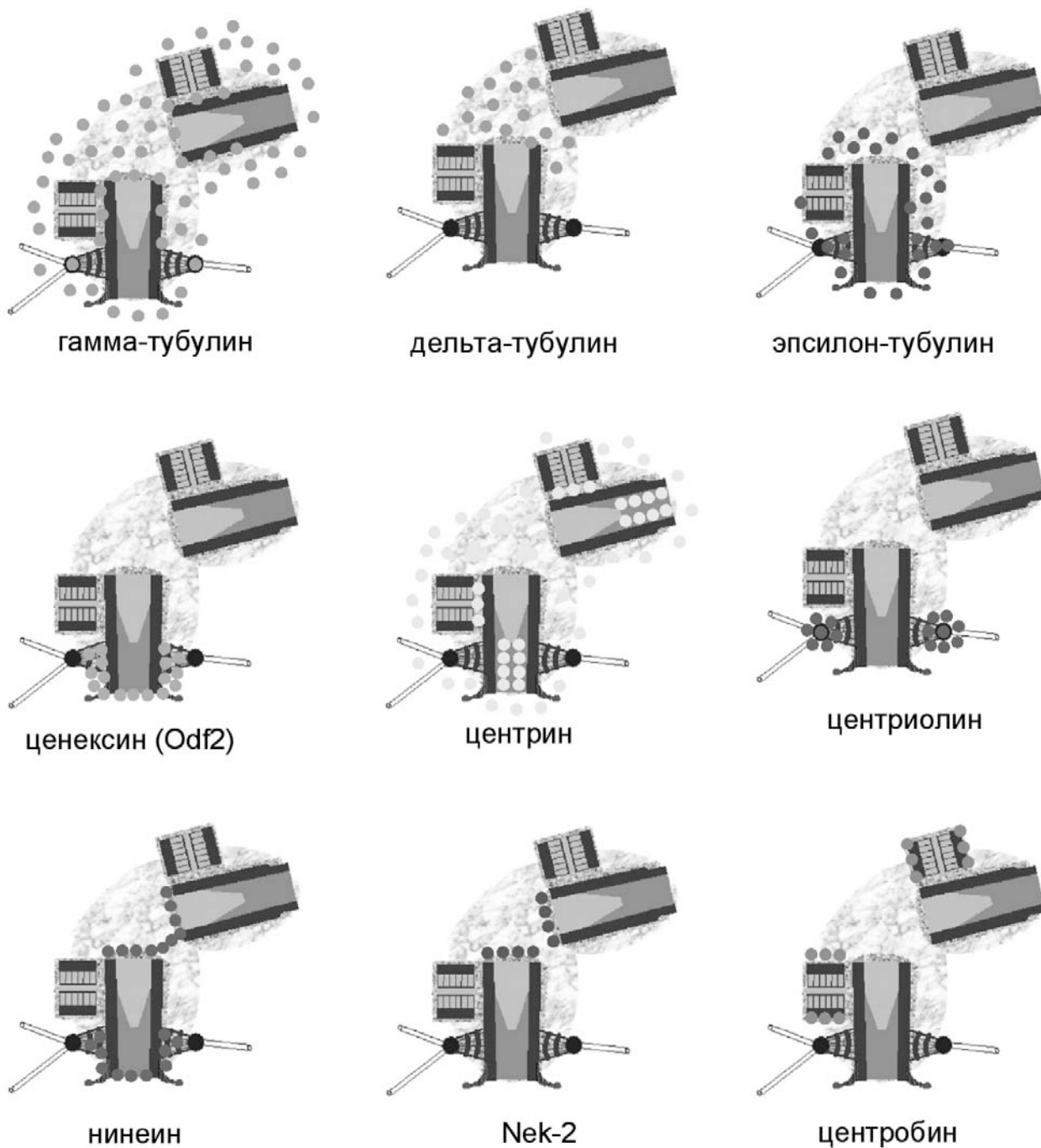


Рис. 2. Различные варианты локализации белков (отмечены цветными кружками) в centrosоме интерфазных клеток в начале S-фазы клеточного цикла

составе centrosомы на протяжении всего клеточного цикла, даже после экспериментальной деполимеризации МТ [85]. Транспорт перичентрина в centrosому зависит от МТ, он может транспортироваться белком-мотором динеином, связываясь с его легкой цепью [87, 88]. Как было показано иммунофлуоресцентным исследованием с высоким разрешением, в перичентриолярном материале перичентрин образует своеобразный каркас centrosомы [83], к которому могут прикрепляться другие белки. Перичентрин может связываться с белком РСМ-1, колокализуясь с ним в интерфазной centrosоме в составе небольших (70–100 нм) электронноплотных гранул, морфологически охарактеризованных ранее как «нецентриолярные фокусы» [89] или «центриолярные сателлиты» [85, 90, 91]. Эти гранулы могут двигаться вдоль МТ, перемещаясь в сторону их минус-концов, и концентрируются вблизи МТ-организующих центров [91, 92]. Связан ли перичентрин непосредственно с нуклеацией МТ, не вполне ясно. С одной стороны, АТ к этому белку не блокируют нуклеирующую способность centrosомы [82], а с другой стороны, перичентрин способен образовывать комплексы с γ -тубулином, хотя и независимо от образования γ -TuRC [83].

Нинеин (ninein) — самозакрученный очень кислый белок (рассчитанная pI 4,8) с молекулярной массой 220–245 кДа [93, 94], который локализуется в centrosоме большинства клеток, имеющих радиальную систему МТ. В митозе АТ к нинеину кроме centrosомы окрашивают дополнительно и МТ веретена деления [93]. Этот белок имеет потенциальный сайт связывания GTP [93]. Нинеин (рис. 2) преимущественно обнаруживается на материнской центриоли [73]. Он появляется на дистальном (удаленном от материнской центриоли) конце дочерней центриоли только в процессе перехода от телофазы к G₁-фазе следующего после ее образования клеточного цикла [95]. Нинеин колокализуется в centrosоме с CEP110 и CEP250/C-Nap1 [95–98]. Ультраструктурное исследование [93, 99] показало, что нинеин выявляется как на головках перичентриолярных сателлитов, так и на поверхности центриолей, особенно вблизи проксимальных концов. Кроме того, этот белок связывается с минус-концами МТ, при этом он непосредственно не вовлечен в их нуклеацию, но важен для стабильности, распределения и закрепления МТ [99]. Предполагается, что в специализированных клетках (например, в клетках полярного эпителия, выстилающего внутреннее ухо), нинеин является основой закоривающего комплекса, удерживающего МТ в базо-апикальной ориентации [100].

Ценексин (cenexin), белок с молекулярной массой 96 кДа, выявляется только на одной из двух центриолей в клетках, находящихся в ранней интерфазе (рис. 2) и только на одной из четырех центриолей (старшей из материнских) в поздней интерфазе [101, 102]. Этот белок появляется на созревающей центриоли только в ранней профазе митоза, позже всех других известных белков centrosомы (одновременно с центриолином). Как было показано ранее, митотическая centrosома (начиная именно с профазы) способна нуклеировать существенно большее количество МТ, чем интерфазная [103, 104]. Ультраструктурный анализ клеток, дефектных по ценексину, показал, что в их centrosоме отсутствуют перичентриолярные сателлиты и придатки [105]. В таких клетках невозможен рост первичной реснички. Таким образом, ценексин участвует в функциональном созревании centrosомы при переходе от интерфазы к митозу, «позволяя» дочерней центриоли трансформироваться в материнскую в следующем клеточном цикле.

Молекулярные шапероны (molecular chaperones), играющие важную роль в процессе созревания многих новосинтезированных белков [106], могут также участвовать в регуляции сборки МТ на centrosоме [84]. Два молекулярных шаперона hsp 73 (молекулярная масса ~70 кДа) и TCP-1 (50–60 кДа) — интегральные компоненты centrosомы эукариотических клеток и колокализируются с перичентрином [84, 107]. Как преинкубация выделенных centrosом с АТ против TCP-1 *in vitro*, так и микроинъекция этих АТ в живые клетки, подавляют рост МТ на centrosоме, при этом АТ против hsp 73 нуклеацию МТ на centrosоме не блокируют [84]. Также как это было показано для некоторых других centrosомальных белков, большая часть hsp 73 и TCP-1, распределена в цитоплазме. TCP-1, который существует в цитоплазме в виде 25S-комплекса, по крайней мере, еще с восемью субъединицами, участвует в посттрансляционной укладке тубулина [108]. hsp 73 — Белок теплового шока. Предполагается, что он участвует и в процессе созревания centrosомы, и в репарации centrosомы после теплового шока. Функциями молекулярных шаперонов в составе centrosомы могут быть облегчение перемещения белков в органеллу и из органеллы, а также катализ пространственных изменений белков в перичентриолярном материале на протяжении клеточного цикла [9].

Белок CP110 (110 кДа, 991 аминокислота, регистрационный номер NCBI NP_055526; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Этот белок был изначально назван Cep110 [109], что привело к зна-

чительным разночтениям и путанице, поскольку в последующих публикациях он был переименован в CP110 [110]. Параллельно был описан другой центросомальный белок с близкой молекулярной массой, который также получил название CEP110 (написание заглавными буквами) ([111]; 994 аминокислот, регистрационный номер NCBI AF083322). В настоящее время название CEP110 утвердилось за белком, который является идентичным С-терминальному концу центриолина [113]. CP110 имеет два самозакрученных домена на обоих концах и два циклинсвязывающих участка в центральной части. Было показано, что этот белок может фосфорилироваться комплексами CDK2/циклин Е, CDK2/циклин А CDK1/циклин В [110]. Подавление синтеза этого белка приводит к нарушениям в репликации центриолей и полиплоидизации клеток [110, 112]. При этом предполагается, что рост процентриоли за счет удлинения МТ триплетов происходит при прямом участии CP110, который образует «шапочку» на ее дистальном конце [112].

Белок CEP110 с молекулярным весом 110 кДа [111]; 994 аминокислоты, регистрационный номер NCBI AF083322). Локализация этого белка зависит от стадии центриолярного и клеточного циклов. В G_1 -фазе клеточного цикла CEP110 присутствует только на более зрелой центриоли, на дистальном конце в районе перичентриолярных сателлитов и придатков и на проксимальном конце в торце центриолярного цилиндра, аналогично нинеину. В процессе дупликации и расхождения центриолей CEP110 сначала выявляется только на проксимальном конце дочерней центриоли и обнаруживается на дистальном ее конце только после завершения митоза [95]. В ходе митоза, когда количество многих центросомальных белков нарастает, количество CEP110 в районе центросомы падает и вновь начинает увеличиваться только после окончания митоза [95], что коррелирует с исчезновением и появлением в центриолярном цикле перичентриолярных сателлитов. Микроинъекция АТ к CEP110 в метафазные клетки линии HeLa приводит к нарушению локализации нескольких центросомальных белков [95], следовательно, можно предположить, что CEP110 может функционировать в качестве связующего элемента.

Центриолин (centriolin) — самозакрученный центросомальный белок (молекулярная масса 270 кДа), локализованный на зрелой центросоме и в остаточном тельце, необходимый для нормального прохождения цитокинеза у позвоночных. Как уже было отмечено, его С-конец идентичен белку CP110 [113], что иногда приводит к отождествлению этих белков и исполь-

зованию термина «centriolin/CEP110» [114]. Ультроструктурный анализ локализации этого белка показал, что в интерфазных клетках он ассоциирован с головками перичентриолярных сателлитов. В отличие от ϵ -тубулина, который появляется на второй центросоме в ходе G_2 -фазы клеточного цикла, центриолин, также как и центексин [101], выявляется на второй центросоме только в профазе-прометафазе митоза. При этом содержание белка в обоих полюсах веретена выравнивается только в метафазе. При переходе от анафазы к телофазе уровень центриолина в центросоме резко снижается. В некоторых клетках в ходе цитокинеза происходит расхождение центриолей, и одна из них (более зрелая, материнская) смещается в район перетяжки. В таких случаях центриолин выявляется только на этой смещенной центриоли, но не на оставшейся в центральной части клетки более молодой центриоли. Подавление синтеза центриолина трансфекцией соответствующей интерференционной РНК приводило к задержке клеток на конечной стадии цитокинеза. Задержка была настолько длительная, что некоторые клетки доходили в неразделенном состоянии до следующего митоза, в результате чего образовывали сицитии из трех–четырёх клеток, связанных мостиками цитоплазмы. Снижение синтеза центриолина не влияло на нуклеацию МТ на центросоме и общую организацию системы МТ на всех стадиях клеточного цикла. Не было отмечено нарушения локализации на центросоме γ -тубулина и других маркерных центросомальных белков [113]. Более отдаленный результат подавления синтеза центриолина состоял в том, что удвоение центросомы в таких клетках было заблокировано, клетки выходили из клеточного цикла до начала S-фазы и оставались длительное время в G_1 -фазе или выходили из цикла в G_0 [113].

Центробин (centrobin – centrosomal BRCA2 interacting protein) — другой недавно описанный белок с молекулярной массой 100 кДа, напротив, локализуется до начала репликации исключительно на дочерней центриоли [115]. После начала репликации, в конце G_1 - и в начале S-фазы, белок выявляется только на новообразованных процентриолях (рис. 2). Ингибирование синтеза этого белка трансфекцией соответствующей интерференционной РНК блокировало удвоение центриолей с последующим нарушением цитокинеза, что указывает на участие центробина в регуляции этих процессов. При этом уровень γ -тубулина не снижался и МТ-нуклеирующая способность центросомы, по крайней мере в интерфазных клетках, заметно не нарушалась [115].

БЕЛКИ ПЕРИЦЕНТРИОЛЯРНОГО МАТЕРИАЛА

Минорные белки семейства тубулинов. К настоящему времени семейство тубулинов существенно пополнилось — вначале был охарактеризован γ -тубулин [116, 117], а затем еще несколько белков с молекулярной массой 50–55 кДа: δ -, ϵ -, ζ -, η -, θ -, ι - и κ -тубулины [118].

γ -Тубулин с молекулярной массой 55 кДа был идентифицирован в *Aspergillus nidulans* [116] и теперь обнаружен в клетках многих других организмов [119, 120]. Для этого белка была показана 30% идентичность аминокислотной последовательности с α - и β -тубулинами и большая консервативность для различных организмов. Количество γ -тубулина составляет приблизительно 1% общего количества тубулинов в клетке [121]. Центросомный пул γ -тубулина (около 20%) находится в динамическом равновесии с цитоплазматическим пулом этого белка (около 80%) [122, 123]. Иммуоэлектронно-микроскопические данные показывают, что часть центросомального γ -тубулина связана непосредственно с центриолями, а другая часть — с перичентриолярным материалом [123, 124] (рис. 2). Это наблюдение хорошо соответствует биохимическим данным, свидетельствующим, что половина центросомального γ -тубулина прочно связана с изолированными центросомами, в то время как другая половина может быть легко экстрагирована [123]. Количественный анализ содержания γ -тубулина в области центросомы после различных обработок [125], а также прямое изучение его динамики, с использованием клеточной линии экспрессирующей химерный белок γ -Tu-GFP, состоящий из γ -тубулина и зеленого флюоресцирующего белка [126], поддерживают идею о существовании в клетке трех пулов γ -тубулина (цитоплазматического, центриолярного и перичентриолярного). Перичентриолярный и цитоплазматический γ -тубулин инициируют рост и стабилизируют минус концы центросомальных и свободных цитоплазматических МТ соответственно.

Для нуклеации МТ γ -тубулин формирует комплексы с несколькими дополнительными белками [127, 128] (рис. 3). Первым был описан комплекс в дрожжах *S. cerevisiae*, он сформирован белками tub4p, Spc97p и Spc98p [129] и локализован в полюсах веретена деления (spindle pole body — SPB — центросома дрожжей). Два белка Spc10p и Spc72p связывают этот тройной комплекс с внутренней и внешней пластинкой SPB соответственно [130, 131]. Транспорт в ядро этого комплекса осуществляется при участии специального участка белка Spc98p, причем этот белок фосфорилирован только в ядре, но не в

цитоплазме. Это фосфорилирование зависит от клеточного цикла и осуществляется после удвоения SPB киназой Mps1p, также ответственной за контроль прохождения митотической критической точки [132].

В животных клетках было найдено два типа γ -тубулиновых комплексов. Первый, «малый» комплекс γ -TuSC (tubulin small complex, ~280 кДа), включает две молекулы γ -тубулина и по одной молекуле GCP2 и GCP3 белков — человеческих гомологов белков *S. cerevisiae* Spc97p и Spc98p (в *Drosophila* Dgrip84 и Dgrip91) [133, 134]. Второй, «большой» (~2200 кДа) комплекс — γ -TuRC (γ -tubulin ring complex), содержит несколько копий γ -тубулина и, по крайней мере, пять других белков (в *Drosophila* они носят название D-grips и имеют молекулярную массу 163, 128, 91, 84 и 75 кДа) [127, 133–135]. Оба комплекса способны нуклеировать МТ, но эффективность их нуклеации комплексом γ -TuRC выше [134].

В исследовании, проведенном на экстракте яиц *Xenopus laevis*, показано, что в процессе формирования митотических звезд γ -Tu-GFP собирается в виде мелких гранул, которые перемещаются вдоль МТ в центр звезды, причем перемещение зависит от активности цитоплазматического динеина [136]. Подавление активности γ -тубулина с помощью специфических АТ не позволяет МТ организовываться в звезды (функция восстанавливается при суперэкспрессии γ -Tu-GFP), что подтверждает обязательность присутствия γ -тубулина на МТ, формирующих звезды. Исследование мутантных форм γ -тубулина показало, что средняя часть этого белка вызывает формирование атипичных митотических звезд с незакрепленными минус-концами МТ. Использование γ -тубулина, лишённого N-терминального участка, запрещало сборку МТ в звезды, этот эффект был аналогичен действию анти- γ -тубулиновых АТ [136].

δ -Тубулин (молекулярная масса 51 кДа) был впервые охарактеризован при исследовании *Chlamydomonas* [137]. Кроме оригинальной последовательности аминокислот, δ -тубулин имеет также отличную от других тубулинов локализацию в клетке: он выявляется в базальном тельце жгутика [138]. Исследование мутантов по гену δ -тубулина показало, что они имеют нарушения в строении центриолярного цилиндра, вместо триплетов МТ у таких мутантов центриоли за счет потери внешней МТ триплета содержат лишь дуплеты, даже в проксимальной части [137]. Анализ геномов позволил охарактеризовать δ -тубулин у человека, мыши, крысы и трипаносом [139, 140]. В дрожжах *S. cerevisiae* аналог δ -тубулина отсутствует [139], что возможно связано с отсутствием у этих организмов цент-

риолой. В человеческих клетках δ -тубулин был обнаружен в области между центриолями до начала их репликации и, позднее, между двумя реплицирующимися centrosомами (рис. 2); накопление и локализация δ -тубулина не зависели от интактности МТ [139].

ε-Тубулин (молекулярная масса 53 кДа) был независимо обнаружен в клетках млекопитающих [139] и в трипаносомах [140]. Также как и δ-тубулин, этот пятый член тубулинового семейства играет важную роль в сборке дуплетов и триплетов МТ в *Chlamydomonas* [141]. Также как

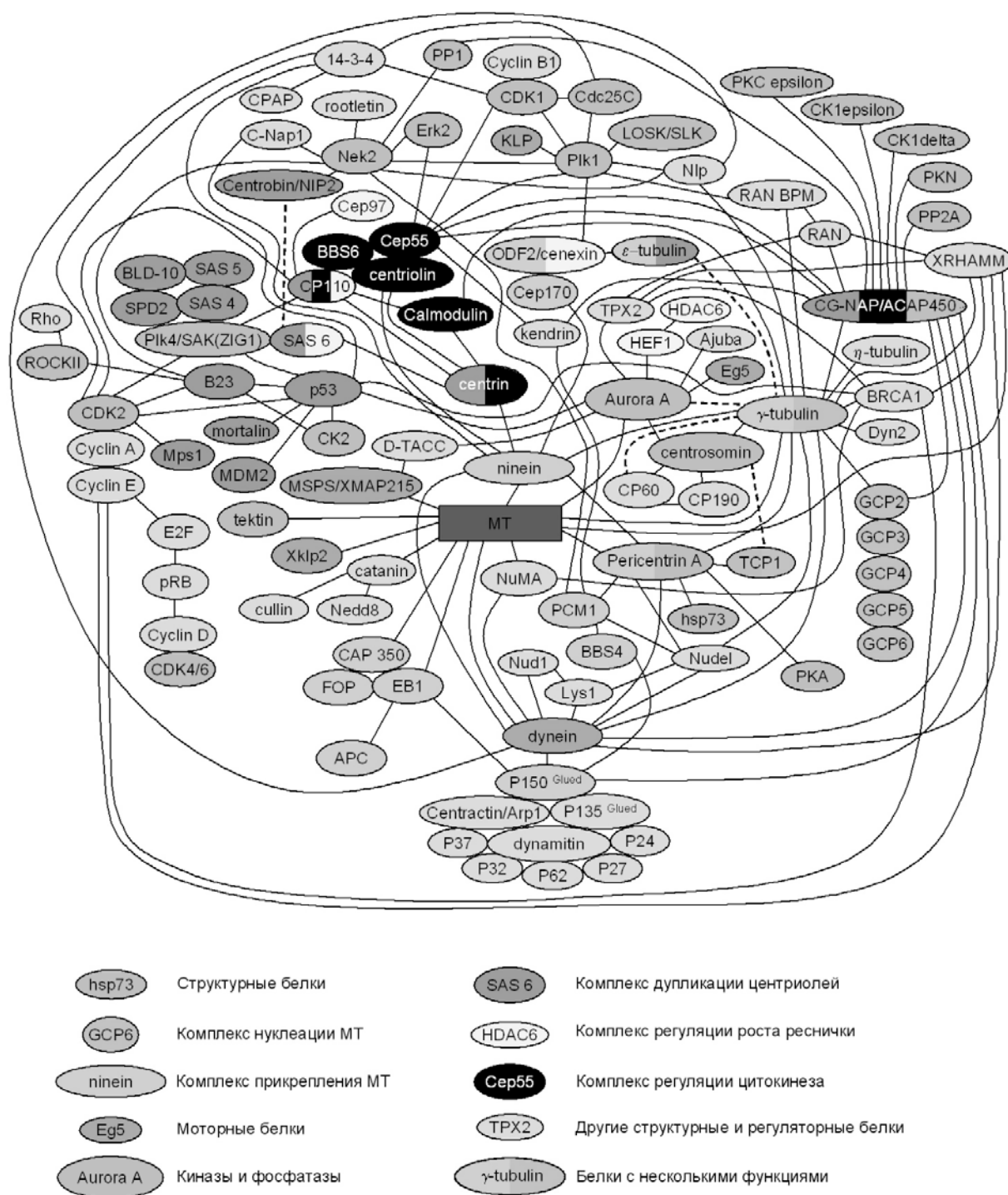


Рис. 3. Схема взаимодействия белков и функциональных белковых комплексов в составе centrosомы

и δ -тубулин, ε -тубулин не имеет аналогов в дрожжевых клетках [139]. В отличие от δ -тубулина, ε -тубулин обнаруживается в перичентриолярном материале [139], причем в начале удвоения centrosомы этот белок располагается только вблизи «старой» centrosомы (рис. 2) и появляется в другой centrosоме после окончания S-фазы, т.е. в G₂-фазе [139, 142]. Доля ε -тубулина, измеренная в клетках линии U2OS, составила ~0,02% от общего содержания белка [139], что примерно соответствует количеству в клетке γ -тубулина [121, 127]. Также, как это характерно для γ -тубулина [123, 143], большая часть ε -тубулина приходится на растворенный в цитоплазме пул этого белка [139].

Ультраструктурный анализ показал, что ε -тубулин выявляется на перичентриолярных сателлитах [142]. При удалении ε -тубулина из экстракта *Xenopus laevis*, в котором в норме можно наблюдать репликацию центриолей, процесс удвоения centrosом был блокирован и, кроме того, в митозе наблюдались не связанные с centrosомами фокусы нуклеации МТ [142]. Однако, как было показано ранее [139], ε -тубулин не является частью 32 S γ -TuRC комплекса, хотя авторы и не исключили возможности непосредственного взаимодействия ε - и γ -тубулинов. В экспериментах по нуклеации МТ на centrosоме после их полной деполимеризации в клетке под действием нокадазола и последующей отмывки от этого яда, на обеих дублированных centrosомах существенно различавшихся по количеству ε -тубулина, было обнаружено примерно одинаковое количество МТ. При этом, как различие в содержании ε -тубулина, так и сходство в количестве МТ не зависели от расстояния между centrosомами [139]. Эти данные показывают, что созревание centrosомы, связанное с накоплением ε -тубулина, прямо не связано с их МТ-нуклеирующей способностью, по крайней мере, в интерфазе.

ζ -Тубулин (молекулярная масса ~52 кДа) был впервые обнаружен в трипаносомах и его аминокислотная последовательность сейчас известна для *Trypanosoma brucei* и *Leishmania major* [140]. Тем не менее, весьма вероятно, что этот член тубулинового семейства присутствует и в клетках других организмов [141]. Иммунофлуоресцентное и иммуноэлектронно-микроскопическое исследования показали, что АТ к ζ -тубулину окрашивают район базального тельца в трипаносомах и центриолярный район в клетках животных [144].

η -Тубулин был впервые обнаружен генетическими методами у *Paramecium*, как белок, кодируемый геном *SM19* [145]. Мутация по этому гену (*sm 19-1*) приводила к блоку удвоения ба-

зальных телец, что вызывало редукцию ротового аппарата *Paramecium* и одновременно к нарушению локализации γ -тубулина. Приведенные данные могут свидетельствовать о том, что η -тубулин может играть роль связки между γ -тубулином (или γ -TuRC) и базальным тельцем. Ультраструктурное исследование *sm 19-1* мутантов показало, что в некоторых (~3%) базальных тельцах отсутствовали МТ триплетов.

θ -, ι -, κ -Тубулины были обнаружены недавно у *Paramecium* spp. [118]. Анализ показал, что κ -тубулин близок к α -тубулину, в то время как θ -тубулин принадлежит к β -тубулиновой ветви. Данные об этих минорных тубулинах пока отрывочны и их роль в клеточной организации неизвестна.

PCM-1-белок молекулярной массой ~220 кДа, был впервые охарактеризован с помощью аутоиммунных АТ [146]. PCM-1 — очень кислый белок, который не имеет заметной гомологии с другими известными белками и содержит последовательность аминокислот, позволяющую предположить его взаимодействие с АТР и/или GTP. PCM-1 обнаруживается в районе centrosомы на протяжении всего клеточного цикла, однако в митозе его концентрация ниже [9]. АТ к PCM-1 не блокируют нуклеацию МТ на выделенных centrosомах, однако накопление этого белка требует целостности МТ [85]. Высказывались предположения, что PCM-1 может быть ингибитором нуклеации МТ благодаря своей высокой кислотности, подавляя связывание также кислого тубулина с сайтами нуклеации микротрубочек [9]. PCM-1 способен образовывать комплексы с перцентрином-В [85], что вероятно связано с его закреплением в перичентриолярной области.

Nek2-киназа (от *NIMA-related kinase 2*) — одна из наиболее хорошо охарактеризованных киназ NIMA (*Never In Mitosis A*) семейства (молекулярная масса 52 кДа). Этот белок выявляется в centrosоме на протяжении всего клеточного цикла, хотя в ней сосредоточено только около 10% этого белка [97, 147]. Деполимеризация МТ нокадазолом не изменяла centrosомальную локализации Nek2, а при индукции дополнительных центров нуклеации МТ таксомом Nek2-киназа выявлялась только в фокусах нуклеации, ассоциированных с centrosомами [147]. Эти данные, вместе с данными о присутствии Nek2 в выделенных centrosомах, свидетельствуют о том, что Nek2 — это интегральный белок перичентриолярного материала. Nek2-киназа фосфорилирует белок C-Nap1 (рис. 3), который локализован на проксимальных концах двух центриолей [97] (рис. 2). Поскольку суперэкспрессия C-Nap1 стимулировала преждевременное

расхождение центросом [147], предполагается, что белок может входить в состав связки между проксимальными концами центриолей, которая разрывается после фосфорилирования этого белка Nek2 или другими, активирующимися перед митозом киназами [97]. Суперэкспрессия рекомбинантной неактивной киназы приводила к нерасхождению центросом и формированию монополярного веретена [148], что может служить подтверждением гипотезы о роли фосфорилирования C-Nap1 в процессе разделения центросом. Кроме собственно Nek2 существует более короткий белок, в котором отсутствуют 70 аминокислот на С-конце [149, 150]. Соответственно первый белок получил название Nek2a, а второй – Nek2b [149]. Оба белка в человеческих клетках локализованы в районе центросомы, но в отличие от Nek2a, суперэкспрессия Nek2b не стимулировала разделение центросом. Синтез обоих белков в клетке в G₁-фазе клеточного цикла был на низком уровне и увеличивался в ходе прогрессии клеток через S и G₂-фазу [150]. Однако в клетках, задержанных в прометафазе, Nek2a быстро деградировал, а Nek2b оставался на высоком уровне. Вероятно, Nek2a и Nek2b в ходе митоза могут выполнять различные функции [150].

Центросомин (centrosomin) – 150-кДа центросомальный белок, впервые описанный у *Drosophila melanogaster*. Мутанты по гену центросомина были жизнеспособны, но стерильны [151, 152]. На поздних стадиях эмбриогенеза у таких мутантов наблюдались многополюсные деления и образование гигантских ядер, что свидетельствует о том, что центросомин необходим для правильного распределения митотических веретен в синцитии. Полуса веретена содержали существенно меньшее количество центросомальных белков CP60, CP190 и γ -тубулина, а на поздних стадиях эмбриогенеза не имели астральных МТ. Таким образом, центросомин необходим для правильной организации и функционирования центросом в течение синцитиальных делений [151]. Позднее был описан белок, который имеет большой участок идентичный центросомину, но локализован в ядре. Новый белок, получивший название центросомин В, и открытый ранее центросомин (названный центросомином А) являются продуктами альтернативного сплайсинга одного гена [153]. Более длинный центросомин В дополнительно имеет на С-конце NLS-участок (nuclear location signals), который и обеспечивает ему соответствующую локализацию в клеточном ядре.

CG-NAP/ACAP450 – большой интегральный белок центросомы (молекулярная масса 450 кДа), который выявляется также в составе комплекса

Гольджи, связывается с большим количеством регуляторных молекул, ассоциированных с центросомой, и служит, таким образом, своеобразной структурной платформой (рис. 3). CG-NAP/ACAP450 связан с динактиным комплексом через белок, носящий название P150 Glued, а его накопление в центросоме зависит от активности динеина [154]. Показано, что с этим белком связаны киназы семейства PKC [155], CK1 [156], PKN, а также фосфатаза PP2A [157]. Кроме того, этот белок взаимодействует с белками Cep55 [158] и кальмодулином [159], входящими в функциональный комплекс регуляции цитокинеза, а также с γ -тубулином и белком GCP2 [160] комплекса нуклеации МТ. Этот белок закреплен на центросоме своим С-терминальным доменом, который имеет значительное сходство с участком перицентрина В (кендрина) GCP2 [160]. Взаимодействие CG-AP/ACAP450 с комплексом циклина Е и cdk2 играет принципиальное значение в процессе регуляции дупликации центриолей [161].

CP60 и CP190 – два локализованных в центросоме белка, имеющие молекулярную массу 60 и 190 кДа, впервые описанные у *Drosophila*, первоначально были названы соответственно DMAP60 и DMAP190 [162, 163]. Впоследствии оказалось, что белок CP190 соответствует ранее обнаруженному в составе центросомы антигену, выявляемому моноклональными АТ клона Vx63 [164]. Накопление как CP60, так и CP190 в центросоме не зависит от интактности МТ [165, 166]. Имеются данные о том, что белок CP190 входит в состав большого комплекса примерно из десяти белков, среди которых CP60 и γ -тубулин. В свою очередь, CP60 может образовывать с γ -тубулином прочный комплекс и без участия CP190 [167]. Однако, по данным других авторов, ни CP60, ни CP190 комплексов с γ -тубулином и γ -TuRC не образуют [133]. Тем не менее, в клетках *Drosophila*, мутантных по гену одного из белков γ -TuRC комплекса (гомолога дрожжевого Spc98), наблюдалось значительное снижение количества ассоциированного с полюсами веретена CP190 [168]. Наблюдаемый эффект может быть, как прямым результатом нарушения взаимодействия γ -TuRC с CP190, так опосредованным эффектом существенного снижения количества МТ, нуклеируемых центросомой в таких мутантах. CP190 в интерфазных клетках выявляется в ядре и локализуется в центросоме только в митозе [165], при этом последовательность этого белка содержит так называемый NLS (nuclear localization signal) участок. Если NLS-участок делегирован, то CP190 выявляется в центросоме на протяжении всего клеточного цикла [163]. Также как и CP190, CP60 в интер-

фазных клетках выявляется в ядре, а в митозе локализуется в центросоме. Максимальное количество белка CP60 в составе центросом наблюдается в анафазе и телофазе митоза, а при переходе в интерфазу его количество в центросоме резко падает, что, возможно, связано со специфической деградацией — в составе этого белка имеется последовательность, близкая к последовательности в «destruction box» циклинов [169].

Nlp (ninein-like protein) — недавно открытый нинеинподобный белок с молекулярной массой 240 кДа, являющийся, по данным описавших его авторов, ключевым регулятором созревания центросомы, необходимым для сегрегации хромосом и цитокинеза [170]. В настоящее время механизм, контролирующий экспрессию Nlp, до конца не исследован, однако показано, что экспрессия этого белка зависит от стадии клеточного цикла, пик экспрессии приходится на конец G_2 — фазы клеточного цикла. Nlp — короткоживущий белок, в его деградации участвует комплекс APC/c (anaphase-promoting cyclo-some complex).

БЕЛКИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ЦЕНТРОСОМОЙ

Наиболее многочисленными из исследованных на настоящий момент являются белки, выделенные, согласно предложенной нами структурно-временной классификации (таблица), в третью группу — белки, ассоциированные с центросомой. В эту группу входят также многочисленные белковые комплексы, ответственные за определенные функции центросомы (рис. 3).

В составе центросомы выявляется множество регуляторных (киназы, фосфатазы и циклины) и моторных белков, подавляющее большинство которых связаны с ней лабильно. Одним из исключений является уже описанная Nek2-киназа, которая не теряется при выделении центросом.

Киназы и фосфатазы в составе центросомы. В течение долгого времени ключевой митотической киназой была CDK1 ($p34^{cdc2}$) [171], которая была обнаружена в составе центросом на протяжении всего клеточного цикла [172]. Содержание CDK1 в центросоме особенно высоко в поздней интерфазе и митозе до начала анафазы, т.е. как раз в то время, когда происходит увеличение МТ-нуклеирующей способности центросомы и существенное увеличение количества фосфорилированных белков в составе центросомы [173–175]. Кроме CDK1 в настоящее время описано несколько других киназ, участвующих в митотической регуляции: mitogen-activat-

ed kinases [176], киназы семейства Polo [175, 177, 178], киназы семейства Aurora [179, 180], LOSK/SLK [181] и некоторые другие (рис. 3). Из фосфатаз центросомальная локализация была показана для фосфатазы типа 2A — PPX [182] и PP1 [183].

Polo (Polo-like kinases — PLK). Киназы этого семейства получили свое название от Polo-киназы, впервые описанной у *Drosophila* [179], а соответствующий белок в клетках человека получил название PLK1 (молекулярная масса 68 кДа) [184]. В митотических клетках эти киназы локализуются как в полюсах веретена, так и на кинетохорах, а в телофазе обнаруживаются на МТ остаточного тельца. Такая локализация белка свидетельствует о множественности выполняемых им функций в митозе. Ассоциация PLK-киназ с моторными белками семейства KLP (kinesin-like-protein) свидетельствует о том, что функции PLK, вероятно, связаны с регуляцией работы моторных белков [185, 186].

Aurora A — другая киназа, имеющая принципиальное значение для регуляции клеточного цикла и принадлежащая к семейству белков, включающему также киназы Aurora B и Aurora C [187]. Aurora A (молекулярная масса 46 кДа) обнаруживается в районе центросомы в интерфазе (рис. 2) и в полюсах митотического веретена в митозе [179, 180]. Киназная активность этого белка необходима для разделения центросом и поддержания стабильности митотического веретена [188, 189]. В ходе оогенеза Aurora A накапливается в цитоплазме, в ходе эмбриогенеза ее концентрация в бластомерах прогрессивно снижается, и в районе центросомы этот белок впервые концентрируется после включения собственного генома эмбриона [190]. При этом накопление Aurora A не зависит от CDK1, а ее киназная активность, напротив, зависит от CDK1 [191].

В соматических клетках Aurora A появляется в центросоме в поздней S или начале G_2 -фазы и исчезает вскоре после завершения митоза [180, 188, 192–194]. Деградация этого белка в начале G_1 -фазы клеточного цикла идет по убиквитин-зависимому механизму [195].

Если активность киназы Ауорога А подавить инъекцией специфических АТ, то переход клеток от интерфазы к митозу не запрещается, а лишь задерживается на 2 ч. Следовательно, для вступления в митоз достаточно минимальной активности киназы Ауорога А, сохраняющейся после микроинъекции АТ [196]. Подавление синтеза киназы Ауорога А инъекцией интерференционной РНК в *Caenorhabditis elegans* приводило к снижению на 60% количества ассоциированных с центросомой МТ и препятствовало

накоплению дополнительного митотического γ -тубулина и двух других белков перичентриольного материала: Zyg-9 и CeGrip [197]. Инъекция интерференционной РНК в клетки HeLa подавляла синтез киназы Aurora A и препятствовала вхождению клеток в митоз [198]. При этом клетки синтезировали циклин B1, но не были способны накапливать его в центросоме [198].

Гиперэкспрессия киназы Aurora A также приводит к нарушению нормального клеточного деления. Увеличение содержания киназы Aurora A было описано в клетках различных опухолей, что сопровождалось амплификацией центросом [199–202]. Увеличение количества центросом при гиперэкспрессии киназы Aurora A было результатом не дополнительных циклов их дупликации, а следствием тетраплоидизации клеток, вызванной нарушением расхождения хромосом [203].

В центросоме Aurora A взаимодействует с рядом белков (рис. 3), некоторые из которых, по-видимому, являются ее активаторами. Активация Aurora A зависит от присутствия белка Ajuba, который стимулирует автофосфорилирование Aurora A-киназы [198] и белка TPX2 (Targeting Protein for Xenopus kinesin-like protein 2) [204], от наличия которого зависит локализация Aurora A на МТ митотического веретена, но не в центросоме [205]. Еще один центросомальный белок, с которым взаимодействует Aurora A-киназа – центросомин. Aurora A связывается с С-концевым доменом этого белка, а его N-концевой домен взаимодействует с γ -тубулином [206]. Таким образом, центросомин является звеном, связывающим регуляторную и МТ-нуклеирующую функции центросомы.

Aurora A-киназа взаимодействует *in vivo* с белком D-TACC (*Drosophila* Transforming Acidic Coiled Coil), являющимся субстратом фосфорилирования для киназы Aurora A [207]. При инъекции АТ к D-TACC, а также в клетках, мутантных по гену *D-TACC*, связанные с центросомой астральные МТ были аномально короткими. Как было показано ранее, D-TACC обнаруживался в полюсах веретена деления и его связь с белком MSPS (*minispindles*) важна для стабилизации центросомальных МТ [208]. В эмбрионах *Drosophila*, мутантных по гену *AURORA*, а также при блоке синтеза Aurora A-киназы инъекцией интерферирующей РНК, в центросоме отсутствовал белок D-TACC, а веретена также имели аномально короткие астральные МТ [207]. Таким образом, Aurora A-киназа участвует в регуляции полимеризации МТ через контроль накопления белка D-TACC и связанного с ним МТ-ассоциированного белка MSPS/XMAP215 [207], который увеличивает скорость удлинения

МТ, как на плюс – так и на минус-конце МТ [209, 210]. Фосфорилирование Aurora A-киназой белка HEF1 играет ключевую роль в процессе резорбции первичной реснички перед митозом [211].

В экспериментах по восстановлению флуоресценции центросом после фотообесцвечивания рекомбинантного связанного с GFP белка, было показано, что Aurora A-киназа характеризуется очень высокой скоростью обновления – время полубновления составило около 3 с [212]. Центросомальная локализация Aurora A нарушается при делеции в центральном стеблевом домене, по-видимому, именно эта часть молекулы взаимодействует со структурными белками перичентриольного материала [212]. Делеции в С- и N-концевом доменах не нарушали центросомальную локализацию Aurora A, но существенно снижали скорость обновления этого белка в центросоме [212].

Клеточные моторы, локализованные в районе центросомы. Белки-моторы играют принципиальную роль в процессах внутриклеточного транспорта и построения веретена деления. Вместе с тем, лишь для нескольких из них показана локализация в центросоме. В частности, расхождение центросом перед митозом в клетках XL2 сопровождается появлением между двумя центросомами кинезинподобного белка XIEg5 (молекулярный масса 130 кДа), который в профазных клетках локализован вокруг центросом, а в метафазных – на МТ веретена [188]. Этот белок фосфорилируется Aurora A-киназой и принимает участие в расхождении центросом, вероятно, за счет взаимодействия концов МТ, растущих из одной центросомы, с моторами, локализованными вблизи другой центросомы [188]. Результат ингибирования функции Eg5 при добавлении АТ к этому белку очень сходен с результатом ингибирования другого центросомального кинезинподобного белка Xklp2 (массой ~160 кДа) – хромосомы или собираются в «розетку» или образуют монополярное веретено [213, 214]. Xklp2 связывается с центросомами своим С-терминальным (хвостовым) доменом, а пептиды без моторного домена действуют как доминантно негативные мутанты [214]. Центросомальная локализация этого белка в клетках XL 177 как в митозе, так в интерфазе не зависела от интактности МТ. Однако в митозе кроме полюса веретена Xklp2 был обнаружен также на прилегающих к нему МТ [214].

Некоторые белки-моторы участвуют в накоплении на центросоме специфических центросомальных белков. В частности, было показано, что транспорт перичентрина в центросому зависит не только от МТ, но и от динеина, легкие це-

пи которого взаимодействуют с перичентрином [87, 88] (рис. 3). Динеин также участвует в околоцентросомальной локализации цистерн аппарата Гольджи [215].

Динактин. Промежуточные и легкие цепи цитоплазматического динеина связываются с другим мультибелковым комплексом, получившим название динактин [216, 217]. Динактин содержит в себе несколько белков: p150^{Glued}, p135^{Glued}, p62, динамитин (p50), актинсвязанный белок 1 (другие названия этого белка: Arp1, p45, центактин), α - и β -субъединицы актинкеппирующего белка p37 (другое название CapZ α) и p32 (другое название CapZ β), p27 и p24 (рис. 3). Эти белки в динактине находятся в стехиометрическом соотношении 1 : 1 : 1 : 4 (5) : 9 (8–13) : 1 : 1 : 1 : 1 соответственно. Гетеродимер p150Glued-135Glued формирует боковой выступ Arp1-актинового короткого (37 нм) филамента и содержит два глобулярных домена, несущих сайт связывания с МТ [218]. N-концевой домен p150Glued взаимодействует с промежуточными 74 кДа цепями динеина [219, 220]. Динамитин, с одной стороны, связывает p150Glued с центрактиновым филаментом, а с другой стороны, взаимодействует с легкими цепями динеина, являясь, таким образом, связующим звеном между динеином и центрактиновым филаментом.

Катанин (katanin). В 1991 году было обнаружено [221], что при инкубации полимеризованных *in vitro* и стабилизированных таксолом МТ с митотическим (но не интерфазным) экстрактом из яиц *Xenopus laevis* происходит перерезка МТ. Позднее было показано, что перерезку МТ вызывает содержащийся в митотическом экстракте белок катанин. Катанин — это гетеродимер, который содержит две субъединицы: МТ-стимулируемую АТРАЗу с молекулярной массой 60 кДа и 80-кДа белок, который способен закреплять комплекс на центросоме и регулировать МТ-перерезающую активность 60 кДа-субъединицы [222, 223]. Максимальная АТРАЗная активность катанина *in vitro* наблюдается при концентрации тубулиновых димеров равной 2–10 мкМ [223]. Катанин относится к широко распространенному многофункциональному семейству белков AAA (ATPases Associated with various cellular Activities) [222]. Белки, относящиеся к этому семейству, принимают участия в таких клеточных процессах, которые предполагают сборку и разборку белковых комплексов: транскрипция, репликация ДНК, протеолиз, моторная активность, связанная с динеином [224]. Механизм действия катанина на МТ предположительно состоит в том, что, связываясь с молекулами тубулина в стенке МТ, он, при диссоциации, вырывает вместе с собой димеры тубулина [225–227]. Повреж-

денная таким образом МТ становится менее стабильной, деполимеризуются соседние с поврежденными протофиламенты, и МТ разламывается поперек. В клетке МТ, вероятно, защищены от перерезки различными МТ-ассоциированными белками, которые препятствуют связыванию катанина с поверхностью МТ.

В митозе минус-концы МТ закреплены в районе полюсов и связывание γ -TuRC комплексов, как показали эксперименты *in vitro*, защищает минус-концы МТ от деполимеризации [128, 228]. С другой стороны, существует «поток» МТ в сторону полюса [229], а значит, в районе центросомы действует механизм отделения МТ от γ -TuRC комплексов. Поскольку в митозе катанин концентрируется в полюсах веретена деления [225], то одним из возможных вариантов объяснения деполимеризации МТ на минус-концах может быть их перерезка вблизи центросомы. Значительное количество γ -тубулина, распределенного в цитоплазме, наблюдавшееся многими авторами, может быть объяснено локализацией этого белка на концах МТ, отрезанных катанином от центросомы МТ. Это предположение прямо подтверждается данными о том, что ингибирование катанина приводит к профазоподобному окрашиванию центросом АТ к γ -тубулину [230]. Кроме того, ингибирование катанина замедляло разборку МТ под действием нокадазола [230], что тоже, вероятно, связано с уменьшением количества свободных концов МТ в таких веретенах.

Активность катанина в клеточном цикле отрицательно регулируется убиквитинподобным белком Nedd8, который, предположительно, модифицирует белок куллин, являющийся частью комплекса Е3 убиквитинлигазы, ответственной за деградацию катанина при переходе от мейоза к митозу [231].

Белок NuMA. Один из наиболее хорошо охарактеризованных центросомальных аутоантигенов — NuMA (Nuclear Mitotic Apparatus protein), активность которого необходима для образования митотического и мейотического веретена [232]. NuMA — это 220-кДа белок, который в интерфазе выявляется в ядре, а в митозе в полюсах веретена; накопление этого белка в веретене зависит от МТ [232]. В ядре NuMA находится в комплексе с белком импортином, а после разрушения ядерной мембраны в начале прометафазы митоза этот комплекс распадается при участии белка Ran [233, 234]. В полюсах веретена NuMA выявляется в митотическом перичентриолярном гало, где формирует комплекс с цитоплазматическим динеином. Предполагается, что динеин перемещает NuMA к минус-концам МТ, где тот участвует в закреплении МТ веретена [235]. Формируя поперечные связки между пуч-

ками МТ веретена на той стороне centrosомы, которая обращена к хромосомам, NuMA способствует стабилизации ориентации пучков МТ [33].

Некоторые белки, ранее обнаруженные в цитоплазме и других клеточных органеллах, были выявлены также и в составе centrosом. В частности, белок p53, принимающий участие в регуляции апоптоза, контролирует прохождение клеточного цикла, обнаруживается в составе centrosомы [236] и влияет на дупликацию центриолей [237]. Ядрышковый белок B23, играющий важную роль в регуляции репликации центриолей, был найден сначала в полюсах митотического веретена [238, 239], а затем и в составе centrosом в G₁-фазе клеточного цикла [240]. После митоза белок B23 находится в centrosоме в нефосфорилированном состоянии. В точке рестрикции комплекс CDK2/cyclin E фосфорилирует B23 и вызывает выход этого белка из centrosомы, одновременно запуская начало репликации центриолей [240].

ИССЛЕДОВАННЫЕ БЕЛКОВЫЕ КОМПЛЕКСЫ В СОСТАВЕ ЦЕНТРОСОМЫ

Подводя итоги, следует отметить, что в настоящий момент исследования вышли на уровень выявления белковых комплексов, ответственных за выполнение конкретных функций centrosомы (рис. 3). Описан комплекс, состоящий из центриолина, Сер55, CP110 и BBS6, который, по-видимому, играет существенную роль в цитокинезе [158, 241–243]. Подробно исследован в разных организмах комплекс нуклеации МТ γ -TuRC [243, 244]. Описан комплекс, состоящий из CAP350, FOP и EB1, предположительно ответственный за закоривание МТ на centrosоме [244]. Аналогичную функцию, возможно, выполняет комплекс из PCM/BBS4, связанного с перичентрином, нинеином и центрином, в составе перичентриолярного материала, причем BBS4 функционирует как адаптор между PCM и p150^{Glued} [245]. Заякоривающий комплекс, состоящий из нинеина, и, по-видимому, ODF2/ценексина, Сер170, центриолина и ϵ -тубулина, описан в составе головок перичентриолярных сателлитов [246]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что за функцию закоривания МТ (также как и за остальные функции centrosомы) могут отвечать не просто разные белковые комплексы — эти комплексы могут располагаться на разных компонентах centrosомы.

Для ряда организмов описаны белковые каскады, задействованные при различных типах функциональной активности centrosомы (рис. 3).

У *C. elegans* идентифицированы пять белков, последовательно работающих в процессе дупликации центриолей: после оплодотворения белок SPD-2 первым появляется на материнской центриоли, рекрутируя киназу ZYG-1, которая, в свою очередь, отвечает за накопление комплекса из двух белков SAS-6 и SAS-5, ответственного за формирование центральной втулки центриоли — структуры, на радиусах которой впоследствии при участии SAS-4 (ассоциированного с centrosомой компонента, количество которого определяет размер центриолей) формируются триплеты МТ [8, 247, 248]. Идентифицированы гомологичные белки комплекса репликации центриолей у *Drosophila* (DSAS-4, DSAS-6, киназа Plk4/DSAK) и человека (hSAS-6, Plk4/SAK) [249–251], а также их гомологи и белок BLD-10 у *Chlamydomonas* [252], однако для этих организмов каскады взаимодействующих белков описаны пока не полностью [246]. Белки этой группы, участвующие в биогенезе центриоли, особенно активно изучаются в настоящее время. Прямо показано, что DSAS-6 вовлечен в процесс сборки центриолярного цилиндра и связки между центриолями. Этот белок способен организовывать трубчатые структуры — предшественники центриоли, а его избыточная экспрессия в эмбрионах приводит к формированию *de novo* множественных центров организации МТ. Примечательно, что эти центры не содержат центриолей, что было описано ранее при суперэкспрессии SAK/PLK4 [253]. Данные о формировании трубчатых структур свидетельствуют в поддержку гипотезы о том, что сборка центриолей начинается с формирования трубчатого каркаса, и этот процесс зависит от DSAS-6. Мутация, лишаящая DSAS-6 функциональной активности, лишает и центриоль способности закончить формирование и удлинение своей структуры по всем девяти осям. Это позволило предположить, что процесс формирования центриоли является модульным: формирующиеся трубчатые структуры построены из субъединиц, соединенных как латерально, так и по всей длине, и представляют собой своеобразные модули, соединяющиеся последовательно, формируя подобие полого слоистого пирога [253].

В процессе цилиогенеза взаимодействие между комплексом белков HEF1/Cas-L/NEDD9 и Аюгога А-киназой в базальном тельце реснички вызывает фосфорилирование и активацию белка HDAC6 (рис. 3), являющегося тубулиндеацетилазой, что приводит к разборке ресничек [211]. Белок SAS-6 обнаруживается в базальном тельце и проксимальном отделе аксоны реснички и также вовлечен в цилиогенез клеток ресничного эпителия [254].

Центросомные белки участвуют также и в процессе цитокинеза. Так, уже упомянутый Сер55, samozакрученный 55-кДа белок, локализован в интерфазе на материнской центриоли. Сер55 связан с γ -TuRC заякоривающим белком CG-NAP и кендрином, но несмотря на это, он не обязателен для нуклеации МТ. Его функция иная: после начала митоза Сер55 покидает центросому (что служит сигналом к Erk2/Cdk1-зависимому фосфорилированию по S425 и S428) и впоследствии локализуется в остаточном тельце, принимая участие в цитокинезе — истощение Сер55 с помощью коротких интерферирующих РНК приводит к остановке цитокинеза [158]. Фосфорилирование S425/428 требуется для взаимодействия с Plk1 и последующего фосфорилирования Сер55 по S436. В клетках, экспрессирующих мутантные, нефосфорилированные формы Сер55, цитокинез не происходит. Таким образом, организованные на центросоме комплексы обеспечивают фосфорилирование Сер55, необходимое для его перемещения в остаточное тельце, где он принимает участие в выходе из митоза и в цитокинезе [158].

Способы нуклеации и заякоривания МТ, также как и реализации иных функций центросомы, вплоть до ее самовоспроизведения [255–257], могут дублироваться работой нескольких белковых каскадов, имеющих собственные активаторные системы. Таким образом, выполнение центросомой большого числа функций обеспечивается не только за счет разных белковых комплексов, входящих в ее. Разные белковые ансамбли, часто локализованные в разных структурных компонентах центросомы, могут отвечать за осуществление одной и той же функции — такая взаимозаменяемость обеспечивает значительную устойчивость и стабильность работы всей системы.

Анализ приведенных в настоящем обзоре данных позволяет предложить современную структурно-функциональную характеристику мультибелкового и полифункционального клеточного комплекса, каким является центросома.

Триплеты МТ, состоящие из α - и β -тубулина, и матрикс центриолей являются основой для поддержания целостности центросомы. Посттрансляционные изменения тубулинов в триплетах центриолей обеспечивают им беспрецедентную устойчивость на протяжении всего жизненного цикла клетки. Центриольные цилиндры представляют собой своеобразную стабильную платформу на которой формируются дополнительные структуры, характерные для функционирующей в конкретный момент клеточного цикла интерфазной либо митотической центросомы. Группа структурных белков цент-

риольного матрикса, таких, как перицентрин и CG-NAP/ACAP450, за счет своей способности взаимодействовать с функциональными и регуляторными белками (рис. 3), обеспечивают их заякоривание и концентрацию в районе центросомы и позволяют осуществлять процессы внутриклеточной регуляции в крайне малом объеме клетки. Белки γ -тубулинового комплекса осуществляют нуклеацию МТ радиальной системы, которые, в зависимости от клеточных «потребностей», удерживаются в районе центросомы за счет работы нинеинового комплекса или, напротив, отделяются от нее за счет активности катанина. Выбор между двумя последними вариантами развития событий находится под контролем комплекса регуляторных белков, в частности, киназ и фосфатаз, а также разнообразных активаторов и ингибиторов их собственной активности. Подобная регуляция наиболее наглядно проявляется при переходе клетки из интерфазы в митоз. Существенное повышение количества связанных с центросомой МТ, с одной стороны, является следствием увеличения количества γ -тубулина в центросоме, а, с другой стороны, приводит к аккумуляции в ее составе множества специфических митотических белков. Расхождение центросом, формирование на их основе полюсов деления, построение веретена — все эти процессы включают в себя согласованную работу киназ, белков-моторов и белков-стабилизаторов сети МТ, таких как NuMa. После начала анафазы происходят стремительные изменения биохимического состава центросомы, множество специфических митотических белков активно уничтожается клеткой за счет работы убиквитинзависимой системы протеолиза. Роль центросомы в регуляции цитокинеза не вполне понятна, но очевидно, что ряд центросомальных белков участвует в регуляции этого процесса. Временная миграция материнской центриоли в район остаточного тельца — факт, пока не имеющий объяснения, но четко указывающий на связь активности центросомы с процессом цитокинеза. Система МТ, генерируемая центросомой, не только поддерживает форму клетки в покое и направленно изменяет ее при клеточном движении и иных морфофункциональных изменениях клетки, но за счет работы ассоциированных с МТ моторов обеспечивает направленный внутриклеточный транспорт веществ и целых клеточных органелл. Именно эта особенность — возможность за счет направленного транспорта по моноцентрической системе МТ концентрировать в крошечном объеме (около 0,1% от общего объема клетки) белки-регуляторы — позволяет центросоме осуществлять регуляторный контроль, в частности,

клеточного цикла, быстро, точно и безошибочно. Для такой тонкой регуляции необходима встреча двух, трех, а иногда и более молекул, таким образом, концентрация этих молекул в центросоме термодинамически более выгодна, чем, например, их расположение на плоскости клеточных мембран, или, тем более, равномерное распределение в общем объеме клетки.

В настоящем обзоре не рассматривались сенсорная и локомоторная функции центросомы, связанные с ресничками или жгутиками, однако и для осуществления этих функций решающими являются концентрация сигнальных и регуляторных молекул и наличие разветвленной системы «транспортных» путей.

Подводя итог, можно с уверенностью заключить, что центросома за счет концентрации ключевых мультибелковых комплексов занимает центральное место в системе клеточной регуляции, осуществляя, как клеточный процессор, постоянный динамический контроль всей жизнедеятельности клетки.

С началом XXI века, в связи с прогрессом в развитии методов протеомного анализа, появилась возможность исследовать белковый состав центросомы напрямую, что позволило сразу выявить около 60 новых центросомальных белков [258, 259], функциональное значение которых еще предстоит выяснить. Вместе с тем, даже описанные ранее центросомальные белки еще недостаточно исследованы с точки зрения их ультраструктурной локализации, динамики в клеточном цикле и функциональных связей.

Очевиден тот факт, что для понимания принципов функционирования центросомы в клетке необходимо сопоставить и связать воедино две группы накопленных данных — ультраструктурные исследования и результаты биохимического анализа. Упрощенный подход к анализу локализации центросомальных белков, ограничивающийся их выявлением с помощью специфических АТ лишь на светооптическом уровне, не позволяет выяснить, с какой конкретной структурой в составе центросомы связан данный белок. Возрождение интереса к исследованиям на ультраструктурном уровне, в сочетании с иммунохимическим подходом, позволит картировать все структуры центросомы по белковому составу. Знание точной ультраструктурной локализации всех белков центросомы, их динамики в ходе клеточного цикла, взаимодействия с другими клеточными белками, позволит не только расшифровать функции каждого из этих белков и белковых комплексов, но, в конечном итоге, приведет к точному пониманию того, каким образом функционирует центросома.

Авторы искренне благодарны Ю.С. Ченцову, В.Ю. Полякову, Е.С. Надеждиной и Ф.Ф. Северину, С.В.Узбековой за плодотворное обсуждение рукописи, конструктивную критику.

Авторы приносят свои извинения коллегам, работы которых не были процитированы в данном обзоре в связи с ограниченностью его объема.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 06-04-49233).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- de Harven, E., and Bernhard, W. (1956) *Z. Zellforsch. u. Mokr. Anat.*, **45**, 1–378.
- Osborn, M., and Weber, K. (1976) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 867–871.
- Jensen, C.G., Jensen, L.C., and Rieder C.L. (1979) *Exp. Cell Res.*, **123**, 444–449.
- Fais D.A., Nadezhdina E.S., and Chentsov Y.S. (1986) *Exp. Cell Res.*, **164**, 27–34.
- Узбеков Р.Э., Алиева И.Б. (2007) *Цитология*, **49** (в печати).
- Uzbekov, R., and Prigent, C. (2007) *FEBS Letters*, **581**, 1251–1254.
- Dammermann, A., Muller-Reichert, T., Pelletier, L., Habermann, B., Desai, A., and Oegema, K. (2004) *Dev. Cell*, **7**, 815–829.
- Pelletier, L., O'Toole, E., Schwager, A., Hyman, A. A., and Muller-Reichert, T. (2006) *Nature*, **444**, 619–623.
- Andersen, S.S.L. (1999) *Int. Rev. Cytology*, **187**, 51–156.
- Little, M., and Seehaus, T. (1988) *Comp. Biochem. Physiol.(B)*, **90**, 655–670.
- Sullivan, K.F. (1988) *Annu. Rev. Cell Biol.*, **4**, 687–716.
- Burns, R.G. (1991) *Cell Motil. Cytoskeleton*, **20**, 181–189.
- Little, M., Luduena, R.F., Keenan, R., and Asnes, C.F. (1982) *J. Mol. Evol.*, **19**, 80–86.
- Raff, E.C. (1994) in *Microtubules*, Wiley-Liss, Inc. pp. 85–109.
- Luduena, R.F. (1998) *Int. Rev. Cytol.*, **178**, 207–275.
- Sullivan, K.F., and Cleveland, D.W. (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 4327–4331.
- Lopata, M.A., and Cleveland, D.W. (1987) *J. Cell Biol.*, **105**, 1707–1720.
- Denoulet, P., Filliatreau, G., De Nechaud, B., Gros, F., and di Giamferardino, L. (1989) *J. Cell Biol.*, **108**, 965–971.
- Falconer, M.M., Echeverri, C.J., and Brown, D.L. (1992) *Cell Motil. Cytoskel.*, **21**, 313–325.
- MacRae, T.H. (1997) *Eur. J. Biochem.*, **244**, 265–278.
- Kreitzer, G., Liao, G., and Gundersen, G.G. (1999) *Mol. Biol. Cell*, **10**, 1105–1118.
- Cambray Deakin M.A., and Burgoyne R.D. (1987) *Cell Motil. Cytoskeleton*, **8**, 284–291.
- Piperno, G., LeDizet, M., and Chang, X.J. (1987) *J. Cell Biol.*, **104**, 289–302.
- Sasse, R., Glyn, M.C., Birkett, C.R., and Gull, K. (1987) *J. Cell Biol.*, **104**, 41–49.
- Edde, B., Rossier, J., Le Caer, J.-P., Berwald-Netter, Y., Koulakoff, A., Gros, F., and Denoulet, P. (1991) *J. Cell Biochem.*, **46**, 134–142.
- Bre, M.H., Redeker, V., Quibell, M., Darmanaden-Delome, J., Bressac, C., Cossou, J., Huitore, P., Schmitte, J.-M., Rossier, J., Johnson, T., Adoutte, A., and LeVilliers, N. (1996) *J. Cell Sci.*, **109**, 727–738.

27. Xia, L., Hai B., Gao, Y., Burnette, D., Thazhath, R., Duan, J., Bre, M.-H., Levilliers, N., Gorovsky, M. A., and Gaertig, J. (2000) *J. Cell Biol.*, **149**, 1097–1106.
28. Edde, B., Rossier, J., Le Caer, J.-P., Desbruyeres, E., Gros, F., and Denoulet, P. (1990) *Science*, **247**, 83–85.
29. Alexander, J.E., Hunt, D.F., Lee, M.K., Shabanowitz, J., Michel, H., Berlin, S.C., MacDonald, T.L., Sundberg, R.J., Rebhun, L.I., and Frankfurter, A. (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 4685–4689.
30. Audebert, S., Koulakoff, A., Berwald-Netter, Y., Gros, F., Denoulet, P., and Edde, B. (1994) *J. Cell Sci.*, **107**, 2313–2322.
31. Plessmann, U., and Weber, K. (1997) *J. Protein Chem.*, **16**, 385–390.
32. Bobinnec, Y., Moudjou, M., Fouquet, J.P., Desbruyeres, E., Edde, B., Bornens, M. (1998) *Cell Motyl. Cytoskel.*, **8**, 238–249.
33. Bornens M. (2002) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **14**, 25–34.
34. Gundersen, G.G., Khawaja, S., and Bulinski, J.C. (1987) *J. Cell Biol.*, **105**, 251–264.
35. Webster, D.R., Gundersen, G.G., Bulinski, J.C., and Borisy, G.G. (1987) *J. Cell Biol.*, **105**, 265–276.
36. Raybin, D., and Flavin, M. (1977) *Biochemistry*, **16**, 2189–2194.
37. Schulze, E., Asai, D.J., Bulinski, J.C., and Kirschner, M. (1987) *J. Cell Biol.*, **105**, 2167–2177.
38. Webster, D.R., Gundersen, G.G., Bulinski, J.C., and Borisy, G.G. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 9040–9044.
39. Kumar, N., and Flavin, M. (1981) *J. Biol. Chem.*, **256**, 7678–7686.
40. Hallak, M.E., Rodriguez, J.A., Barra, H.S., and Caputto, R. (1977) *FEBS Lett.*, **73**, 147–150.
41. Paturle-Lafanechere, L., Edde, B., Denoulet, P., van Dorselaer, A., Mazarguil, H., Le Caer, J.P., Wehland, J., and Job, D. (1991) *Biochemistry*, **30**, 10523–10528.
42. Mary, J., Redeker, V., Le Caer, J.-P., Rossier, J., and Schmitter, J.M. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 9928–9933.
43. Paturle-Lafanechere, L., Manier, M., Trigault, M., Parollet, F., Mazarguil, H., and Job, D. (1994) *J. Cell Sci.*, **107**, 1529–1543.
44. Eipper B.A. (1972) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **69**, 2283–2287.
45. Gard, D.L., and Kirschner, M.W. (1985) *J. Cell Biol.*, **100**, 764–774.
46. Luduena, R. F., Zimmermann, H. P., and Little, M. (1988) *FEBS Lett.*, **230**, 142–146.
47. Diaz-Nido, J., Serrano, L., Lopez-Otin, C., Vandekerckhove, J., and Avila, J. (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**, 13949–13954.
48. Matten, W.T., Aubry, M., West, J., and Maness, P.F. (1990) *J. Cell Biol.*, **111**, 1959–1970.
49. Linck, R.W., Albertini, D.F., Kenney, D.M., and Langevin, G.L. (1982) *Prog. Clin. Biol. Res.*, **80**, 127–132.
50. Steffen, W., and Linck, R.W. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 2643–2647.
51. Steffen, W., Faier, E.A., and Linck, R.W. (1994) *J. Cell Sci.*, **107**, 2095–2105.
52. Norrander, J.M., Perrone, C.A., Amos, L.A., and Linck, R.W. (1996) *J. Mol. Biol.*, **257**, 385–397.
53. Wolkowicz, M.J., Naaby-Hansen, S., Gamble, A.R., Reddi, P.P., Flickinger, C.J., and Herr, J.C. (2002) *Biol. Reprod.*, **66**, 241–250.
54. Norrander, J.M., Amos, L.A., and Linck, R.W. (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **89**, 8567–8571.
55. Chen, R., Perrone, C.A., Amos, L.A., and Linck, R.W. (1993) *J. Cell Sci.*, **106**, 909–918.
56. Linck, R.W., Amos, L.A., and Amos, W.B. (1985) *J. Cell Biol.*, **100**, 126–135.
57. Pirner, M.A., and Linck, R.W. (1994) *J. Biol. Chem.*, **269**, 31800–31806.
58. Nojima, D., Linck, R.W., and Egelman, E.H. (1995) *Curr. Biol.*, **5**, 158–167.
59. Iguchi, N., Tanaka, H., Nakamura, Y., Nozaki, M., Fujiwara, T., and Nishimune, Y. (2002) *Mol. Hum. Reprod.*, **8**, 525–530.
60. Olmsted J.B. (1986) *Annu. Rev. Cell Biol.*, **2**, 421–457.
61. Kenney, J., Karsenti, E., Gowen, B., and Fuller, S.D. (1997) *J. Struct. Biol.*, **120**, 320–328.
62. Lee, V.D., and Huang, B. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 11039–11043.
63. Baron, A.T., and Salisbury, J.L. (1992) in *The Centrosome* (Kalnins V. I. ed.). San-Giego, CA : Academic Press, Inc., pp. 167–195.
64. Salisbury, J.L. (1992) in *The Cytoskeleton of Algae* (Menzel D. ed.) Boca Raton, FL: CRC Press Inc. pp. 393–410.
65. Salisbury, J.L. (1995) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **7**, 39–45.
66. Salisbury, J.L., and Floyd, G.L. (1978) *Science*, **202**, 975–977.
67. Salisbury, J.L., Baron, A., Surek, B., and Melkonian, M. (1984) *J. Cell Biol.*, **99**, 962–970.
68. Wright, R.L., Salisbury, J., and Jarvik, J.W. (1985) *J. Cell Biol.*, **101**, 1903–1912.
69. Sanders, M.A., and Salisbury, J.L. (1989) *J. Cell Biol.*, **108**, 1751–1760.
70. Salisbury, J.L. (1983) *J. Submicrosc. Cytol.*, **15**, 105–110.
71. Baron, A.T., Suman, V.J., Nemeth, E., and Salisbury, J.L. (1994) *J. Cell Sci.*, **107**, 2993–3003.
72. Paoletti, A., Moudjou, M., Paintrand, M., Salisbury, J.L., and Bornens, M. (1996) *J. Cell Sci.*, **109**, 3089–3102.
73. Piel, M., Meyer, P., Khodjakov, A., Rieder, C.L., and Bornens, M. (2000) *J. Cell Biol.*, **149**, 317–330.
74. Errabolu, R., Sanders, M.A., and Salisbury, J.L. (1994) *J. Cell Sci.*, **107**, 9–16.
75. Baum, P., Furlong, C., and Byers, B. (1986) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 5512–5516.
76. Rose, M.D., and Fink, G.R. (1987) *Cell*, **48**, 1047–1060.
77. Taillon, B.E., Adler, S.A., Suhan, J.P., and Jarvik, J.W. (1992) *J. Cell Biol.*, **119**, 1613–1624.
78. Salisbury, J., Suino, K., Busby, R., and Springett, M. (2002) *Curr. Biol.*, **12**, 1287–1292.
79. Middendorp, S., Paoletti, A., Schiebel, E., and Bornens, M. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 9141–9146.
80. Gavet, O., Alvares, C., Gaspar, P., and Bornens, M. (2003) *Mol. Biol. Cell*, **14**, 1818–1834.
81. Hart, P.E., Glantz, J.N., Orth, J.D., Poynter, G.M., and Salisbury, J.L. (1999) *Genomics*, **60**, 111–120.
82. Doxsey, S.J., Stein, P., Evans, L., Calarco, P.D., and Kirschner, M. (1994) *Cell*, **76**, 639–650.
83. Dictenberg, J.B., Zimmerman, W., Sparks, C.A., Young, A., Vidair, C., Zheng, Y., Carrington, W., Fay, F.S., and Doxsey, S.J. (1998) *J. Cell Biol.*, **141**, 163–174.
84. Brown, C.R., Doxsey, S.J., Hong-Brown, L.Q., Martin, R.L., and Welch, W.J. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 824–832.
85. Li, Q., Hansen, D., Killilea, A., Joshi, H.C., Palazzo, R.E., Balczon, R. (2001) *J. Cell Sci.*, **114**, 797–809.
86. Flory, M.R., and Davis, T.N. (2003) *Genomics*, **82**, 401–405.
87. Purohit, A., Tynan, S.H., Vallee, R., and Doxsey, S.J. (1999) *J. Cell Biol.*, **147**, 481–492.
88. Tynan, S.H., Purohit, A., Doxsey, S.J., and Vallee, R.B. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 32763–32768.
89. Алиева И.Б. (1999) *Роль centrosомы в динамической организации системы микротрубочек в клетке*. Дисс. докт. биол. наук, МГУ, Москва.
90. Balczon, R., Bao, L., and Zimmer, W.E. (1994) *J. Cell Biol.*, **124**, 783–793.
91. Kubo, A., Sasaki, H., Yuba Kudo, A., Tsukita, S., and Shiina, N. (1999) *J. Cell Biol.*, **147**, 969–980.

92. Balczon, R., Varden, C., and Schroer, T. (1999) *Cell Motil. Cytoskel.*, **42**, 60–72.
93. Bouckson-Castaing, V., Moudjou, M., Ferguson, D. J., Mucklow, S., Belkaid, Y., Milon, G., Crocker, P.R. (1996) *J. Cell Sci.*, **109**, 179–190.
94. Hong, Y.R., Chen, C.H., Chang, J.H., Wang, S., Sy, W.D., Chou, C.K., and Howng, S.L. (2000) *Biochim. Biophys. Acta.*, **1492**, 513–516.
95. Ou, Y.Y., Mack, G.J., Zhang, M., and Rattner, J.B. (2002) *J. Cell Sci.*, **115**, 1825–1835.
96. Mack, G.J., Rees, J., Sandblom, O., Balczon, R., Fritzler, M.J., and Rattner, J.B. (1998) *Arthritis Rheum.*, **41**, 551–558.
97. Fry, A.M., Mayor, T., Meraldi, P., Stierhof, Y.D., Tanaka, K., and Nigg, E.A. (1998) *J. Cell Biol.*, **141**, 1563–1574.
98. Ou, Y., and Rattner, J.B. (2000) *Cell Motil. Cytoskeleton*, **47**, 13–24.
99. Mogensen, M.M., Malik, A., Piel, M., Bouckson Castang, V., and Bornens, M. (2000) *J. Cell Sci.*, **113**, 3013–3023.
100. Mogensen, M.M. (2004). in *Centrosomes in development and disease*. (Ed. by E.A. Nigg) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim.
101. Lange, B.M., and Gull, K. (1995) *J. Cell Biol.*, **130**, 919–927.
102. Lange, B.M., and Gull, K. (1996) *Trends Cell Biol.*, **6**, 348–352.
103. Kuriyama, R., and Borisy, G.G. (1981) *J. Cell Biol.*, **91**, 822–826.
104. Kuriyama, R., and Borisy, G.G. (1983) *J. Cell Sci.*, **61**, 175–189.
105. Hiroaki, I., Akiharu, K., Shoichiro, T., and Sachiko, T. (2005) *Nature Cell Biol.*, **7**, 517–524.
106. Frydman, J., and Hartl, F.U. (1996) *Science*, **272**, 1497–1502.
107. Brown, C.R., Hong-Brown, L.Q., Doxsey, S.J., and Welch, W.J. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 833–840.
108. Tian, G., Huang, Y., Rommelaere, H., Vandekerckhove, J., Ampe, C., and Cowan, N.J. (1996) *Cell*, **86**, 287–296.
109. Ishikawa, K., Nagase, T., Nakajima, D., Seki, N., Ohira, M., Miyajima, N., Tanaka, A., Kotani, H., Nomura, N., and Ohara, O. (1997) *DNA Res.*, **4**, 307–313.
110. Chen, Z., Indjeian, V.B., McManus, M., Wang, L., and Dynlacht, B.D. (2002) *Dev. Cell*, **3**, 339–350.
111. Guasch, G., Mack, G.J., Popovici, C., Dastugue, N., Birnbaum, D., Rattner, J.B., and Pebusque, M.J. (2000) *Blood*, **95**, 1788–1796.
112. Kleylein-Sohn, J., Westendorf, J., Le Clech, M., Habedanck, R., Stierhof, Y.D., and Nigg, E.A. (2007) *Dev. Cell*, **13**, 190–202.
113. Gromley, A., Jurczyk, A., Sillibourne, J., Halilovic, E., Mogensen, M., Groisman, I., Blomberg, M., and Doxsey, S. (2003) *J. Cell Biol.*, **161**, 535–545.
114. Szebenyi, G., Hall, B., Yu, R., Hashim, A.I., and Krame, H. (2007) *Traffic*, **8**, 32–46.
115. Zou, C., Li, J., Bai, Y., Gunning, W.T., Wazer, D.E., Band, V., and Gao, Q. (2005) *J. Cell Biol.*, **171**, 437–445.
116. Oakley, C.E., and Oakley, B.R. (1989) *Nature*, **338**, 662–664.
117. Oakley, B.R., Oakley, C.E., Yoon, Y., and Jung, M.K. (1990) *Cell*, **61**, 1289–1301.
118. Libusova, L., and Draber, P. (2006) *Protoplasma*, **227**, 65–76.
119. Joshi H.C. (1994) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **6**, 54–62.
120. Pereira, G., and Schiebel, E. (1997) *J. Cell Sci.*, **110**, 295–300.
121. Stearns, T., Evans, L., and Kirschner, M. (1991) *Cell*, **65**, 825–836.
122. Комарова Ю. А., Рябов Е.А., Алиева И.Б., Узбеков Р.Э., Узбекова С.В., Воробьев И.А. (1996) *Биол. мемб.*, **13**, 468–475.
123. Moudjou, M., Bordes, N., Paintrand, M., and Bornens, M. (1996) *J. Cell Sci.*, **109**, 875–887.
124. Fuller, S.D., Gowen, B.E., Reinsch, S., Sawyer A., Buendia, B., Wepf, R., and Karsenti, E. (1995) *Curr. Biol.*, **5**, 1384–1393.
125. Воробьев И.А., Узбеков Р.Э., Комарова Ю. А., Алиева И.Б. (2000) *Биол. мемб.*, **17**, 173–187.
126. Khodjakov, A., and Rieder, C.L. (1999) *J. Cell Biol.*, **146**, 585–596.
127. Zheng, Y., Wong, M.L., Alberts, B., and Mitchison, T. (1995) *Nature*, **378**, 578–583.
128. Wiese, C., and Zheng, Y. (1999) *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **9**, 250–259.
129. Knop, M., Pereira, G., Geissler, S., Grein, K., and Schiebel, E. (1997) *EMBO J.*, **16**, 1550–1564.
130. Knop, M., and Schiebel, E. (1997) *EMBO J.*, **16**, 6985–6995.
131. Knop, M., and Schiebel, E. (1998) *EMBO J.*, **17**, 3952–3967.
132. Pereira, G., Knop, M., and Schiebel, E. (1998) *Mol. Biol. Cell*, **9**, 775–793.
133. Moritz, M., Zheng, Y., Alberts, B.M., and Oegema, K. (1998) *J. Cell Biol.*, **142**, 775–786.
134. Oegema, K., Wiese, C., Martin, O.C., Milligan, R.A., Iwamatsu, A., Mitchison, T.J., and Zheng, Y. (1999) *J. Cell Biol.*, **144**, 721–733.
135. Moritz, M., Braunfeld, M.B., Guenebaut, V., Heuser, J., and Agard, D.A. (2000) *Nat. Cell Biol.*, **2**, 365–370.
136. Kotani, T., and Yamashita, M. (2005) *Biochem. J.*, **389**, 611–617.
137. Dutcher, S.K., and Trabuco, E.C. (1998) *Mol. Biol. Cell*, **9**, 1293–1308.
138. Dutcher, S.K. (2001) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **13**, 49–54.
139. Chang, P., and Stearns, T. (2000) *Nature Cell Biol.*, **2**, 30–35.
140. Vaughan, S., Attwood, T., Navarro, M., Scott, V., McKean, P., and Gull, K. (2000) *Curr. Biol.*, **10**, R258–259.
141. Dutcher, S.K., Morrisette, N.S., Preble, A.M., Rackley, C., and Stanga, J. (2002) *Mol. Biol. Cell*, **13**, 3859–3869.
142. Chang, P., Giddings, T.H., Winey, M., and Stearns, T. (2003) *Nat. Cell Biol.*, **5**, 71–76.
143. Stearns, T., and Kirschner, M. (1994) *Cell*, **76**, 623–637.
144. McKean, P.G., Vaughan, S., and Gull, K. (2001) *J. Cell Sci.*, **114**, 2723–2733.
145. Ruiz, F., Krzywicka, A., Klotz, C., Keller, A., Cohen, J., Koll, F., Balavoine, G., and Beisson, J. (2000) *Curr. Biol.*, **10**, 1451–1454.
146. Balczon, R., and West, K. (1991) *Cell Motil Cytoskeleton*, **20**, 121–135.
147. Fry, A.M., Meraldi, P., and Nigg, E.A. (1998) *EMBO J.*, **17**, 470–481.
148. Faragher, A.J., and Fry, A.M. (2003) *Mol. Biol. Cell*, **14**, 2876–2889.
149. Uto, K., Nakajo, N., and Sagata, N. (1999) *Dev. Biol.*, **208**, 456–464.
150. Hames, R.S., and Fry, A.M. (2002) *Biochem. J.*, **361**, 77–85.
151. Megraw, T.L., Li, K., Kao, L.R., and Kaufman, T.C. (1999) *Development*, **126**, 2829–2839.
152. Vaizel-hayon, D., and Schejter, E.D. (1999) *Curr. Biol.*, **9**, 889–898.
153. Petzelt, C., Joswig, G., Mincheva, A., Lichter, P., Stammer, H., and Werner, D. (1997) *J. Cell Sci.*, **110**, 2573–2578.
154. Kim, H.S., Takahashi, M., Matsuo, K., and Ono, Y. (2007) *Genes Cells*, **12**, 421–434.
155. Takahashi, M., Mukai, H., Oishi, K., Isagawa, T., and Ono, Y. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 34592–34596.
156. Sillibourne, J.E., Milne, D.M., Takahashi, M., Ono, Y., and Meek, D.W. (2002) *J. Mol. Biol.*, **322**, 785–797.
157. Takahashi, M., Shibata, H., Shimakawa, M., Miyamoto, M., Mukai, H., and Ono, Y. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 17267–17274.
158. Fabbro, M., Zhou, B.B., Takahashi, M., Sarcevic, B., Lal, P., Graham, M.E., Gabrielli, B.G., Robinson, P.J., Nigg, E.A., Ono, Y., and Khanna, K.K. (2005) *Dev. Cell*, **9**, 477–488.

159. Gillingham, A.K., and Munro, S. (2000) *EMBO Rep.*, **1**, 524–529.
160. Takahashi, M., Yamagiwa, A., Nishimura, T., Mukai, H., and Ono, Y. (2002) *Mol. Biol. Cell.*, **13**, 3235–3245.
161. Nishimura, T., Takahashi, M., Kim, H.S., Mukai, H., and Ono, Y. (2005) *Genes Cells*, **10**, 75–86.
162. Kellogg, D.R., Moritz, M., and Alberts, B.M. (1994) *Annu. Rev. Biochem.*, **63**, 639–674.
163. Whitfield, W.G., Chaplin, M.A., Oegema, K., Parry, H., and Glover, D.M. (1995) *J. Cell Sci.*, **108**, 3377–3387.
164. Whitfield, W.G., Millar, S.E., Saumweber, H., Frasch, M., and Glover, D.M. (1988) *J. Cell Sci.*, **89**, 467–480.
165. Oegema, K., Whitfield, W.G., and Alberts, B. (1995) *J. Cell Biol.*, **131**, 1261–1273.
166. Oegema, K., Marshall, W.F., Sedat, J.W., and Alberts, B.M. (1997) *J. Cell Sci.*, **110**, 1573–1583.
167. Raff, J.W., Kellogg, D.R., and Alberts, B.M. (1993) *J. Cell Biol.*, **121**, 823–835.
168. Barbosa, V., Yamamoto, R.R., Henderson, D.S., and Glover, D.M. (2000) *Genes. Dev.*, **14**, 3126–3139.
169. Kellogg, D.R., Oegema, K., Raff, J., Schneider, K., and Alberts, B.M. (1995) *Mol. Biol. Cell.*, **6**, 1673–1684.
170. Wang, Y., and Zhan, Q. (2007) *J. Biol. Chem.*, **282**, 17712–17719.
171. Nigg, E.A. (1995) *Bio Essays*, **17**, 471–480.
172. Pockwinse, S.M., Krockmalnic, G., Doxsey, S.J., Nickerson, J., Lian, J.B., van Wijnen, A.J., Stein, J.L., Stein, G.S., and Penman, S. (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 3022–3027.
173. Centouse, V.E., and Borisy, G.G. (1990) *J. Cell Sci.*, **95**, 405–411.
174. Glover, D.M., Ohkura, H., and Tavares, A. (1996) *J. Cell Biol.*, **135**, 1681–1684.
175. Nigg, E.A. (1998) *Curr. Opin. Cell Biol.*, **10**, 776–783.
176. Chau, A.S., and Shibuya, E.K. (1998) *Biol. Cell.*, **90**, 565–572.
177. Tavares, A.A., Glover, D.M., and Sunkel, C.E. (1996) *EMBO J.*, **15**, 4873–4883.
178. Lane, H.A., and Nigg, E.A. (1996) *J. Cell Biol.*, **135**, 1701–1713.
179. Glover, D.M., Leibowitz, M.H., McLean, D.A., and Parry, H. (1995) *Cell*, **81**, 95–105.
180. Roghi, C., Giet, R., Uzbekov, R., Morin, N., Chartrain, I., Le Guellec, R., Couturier, A., Doree, M., Philippe, M., and Prigent C. (1998) *J. Cell Sci.*, **111**, 157–172.
181. Potekhina, E.S., Zinovkina, L.A., and Nadezhdina, E.S. (2003) *Biochemistry (Moscow)*, **68**, 188–195.
182. Brewis, N.D., Street, A.J., Prescott, A.R., and Cohen, P.T. (1993) *EMBO J.*, **12**, 987–996.
183. Helps, N.R., Luo, X., Barker, H.M., and Cohen P.T. (2000) *Biochem. J.*, **349**, 509–518.
184. Golsteyn, R.M., Mundt, K.E., Fry, A.M., and Nigg, E.A. (1995) *J. Cell Biol.*, **129**, 1617–1628.
185. Heidi, A.L., and Nigg, E.A. (1997) *Trends Cell Biol.*, **7**, 63–68.
186. Glover, D.M., Hagan, I. M., and Tavares, A.A.M. (1998) *Genes Dev.*, **12**, 3777–3787.
187. Nigg, E.A. (2001) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **2**, 21–32.
188. Giet, R., Uzbekov, R., Cubizolles, F., Le Guellec, K., Prigent, C. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 15005–15013.
189. Giet, R., and Prigent, C. (2000) *Exp. Cell Res.*, **258**, 145–151.
190. Uzbekova, S., Papillier, P., Dupont, J., Arlot-Bonnemains, Y., Dalbies-Tran, R., Mermillod, P., Prigent, C., and Uzbekov, R. (2007) *Biology of Reproduction*, in press.
191. Frank-Vaillant, M., Haccard, O., Thibier, C., Ozon, R., Arlot-Bonnemains, Y., Prigent, C., and Jessus, C. (2000) *J. Cell Sci.*, **113**, 1127–1138.
192. Uzbekov, R.E., Giet, R., Arlot-Bonnemains, Y., and Prigent, C. (2001) *Biol. Cell*, **93**, 337.
193. Uzbekov, R., Kireev, I., and Prigent, C. (2002) *Biol. Cell*, **94**, 275–288.
194. Uzbekov, R.E. (2007) *Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, **1**, (in press).
195. Arlot-Bonnemains, Y., Giet, R., Klotzbucher, A., Uzbekov, R., Bihan, R., and Prigent, C. (2001) *FEBS Lett.*, **508**, 149–152.
196. Marumoto, T., Hirota, T., Morisaki, T., Kunitoku, N., Zhang, D., Ichikawa, Y., Sasayama, T., Kuninaka, S., Mimori, T., Tamaki, N., Kimura, M., Okano, Y., and Saya, H. (2002) *Genes Cells*, **7**, 1173–1182.
197. Hannak, E., Kirkham, M., Hyman, A., and Oegema, K. (2001) *J. Cell Biol.*, **155**, 1109–1116.
198. Hirota, T., Kunitoku, N., Sasayama, T., Marumoto, T., Zhang, D., Nitta, M., Hatakeyama, K., and Saya, H. (2003) *Cell*, **114**, 585–598.
199. Sen, S., Zhou, H., and White, R.A. (1997) *Oncogene*, **14**, 2195–2200.
200. Tatsuka, M., Katayama, H., Ota, T., Tanaka, T., Odashima, S., Suzuki, F., and Terada, Y. (1998) *Cancer Res.*, **58**, 4811–4816.
201. Zhou, H., Kuang, J., Zhong, L., Kuo, W.L., Gray, J.W., Sahin, A., Brinkley, B.R., and Sen, S. (1998) *Nat. Genet.*, **20**, 189–193.
202. Tanaka, T., Kimura, M., Matsunaga, K., Fukada, D., Mori, H., and Okano, Y. (1999) *Cancer Res.*, **59**, 2041–2044.
203. Meraldi, P., Honda, R., and Nigg, E.A. (2002) *EMBO J.*, **21**, 483–492.
204. Eysers, P.A., Erikson, E., Chen, L.G., and Maller, J.L. (2003) *Curr. Biol.*, **13**, 691–697.
205. Kufer, T.A., Sillje, H.H., Korner, R., Gruss, O.J., Meraldi, P., and Nigg, E.A. (2002) *J. Cell Biol.*, **158**, 617–623.
206. Terada, Y., Uetake, Y., and Kuriyama, R. (2003) *J. Cell Biol.*, **162**, 757–763.
207. Giet, R., McLean, D., Descamps, S., Lee, M.J., Raff, J.W., Prigent, C., and Glover, D.M. (2002) *J. Cell Biol.*, **156**, 437–451.
208. Lee, M.J., Gergely, F., Peak-Chew, S.Y., and Raff, J.W. (2001) *Nat. Cell Biol.*, **3**, 643–648.
209. Vasquez, R.J., Gard, D.L., and Cassimeris, L. (1994) *J. Cell Biol.*, **127**, 985–993.
210. Popov, A.V., Severin, F., and Karsenti, E. (2002) *Curr. Biol.*, **12**, 1326–1330.
211. Pugacheva, E.N., Jablonski, S.A., Hartman, T.R., Henske, E. P., and Golemis, E.A. (2007) *Cell*, **129**, 1351–1363.
212. Stenoien, D.L., Sen, S., Mancini, M.A., and Brinkley, B.R. (2003) *Cell Motil. Cytoskeleton*, **55**, 134–146.
213. Sawin, K.E., Le Guellec, K., Philippe, M., and Mitchison, T.J. (1992) *Nature*, **359**, 540–543.
214. Boleti, H., Karsenti, E., and Vernos, I. (1996) *Cell*, **84**, 49–59.
215. Corthesy-Theulaz, I., Pauloin, A., and Pfeffer, S.R. (1992) *J. Cell Biol.*, **118**, 1333–1345.
216. Gill, S.R., Schroer, T.A., Szilak, I., Steuer, E.R., Sheetz, M.P., and Cleveland, D.W. (1991) *J. Cell Biol.*, **115**, 1639–1650.
217. Schafer, D.A., Gill, S.R., Cooper, J.A., Heuser, J.E., and Schroer, T.A. (1994) *J. Cell Biol.*, **126**, 403–412.
218. Schroer, T.A., Bingham, J.B., and Gill, S.R. (1996) *Trends Cell Biol.*, **6**, 212–215.
219. Vaughan, K.T., and Vallee, R.B. (1995) *J. Cell Biol.*, **131**, 1507–1516.
220. Karki, S., and Holzbaur, E.L. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 28806–28811.
221. Vale, R. D. (1991) *Cell*, **64**, 827–839.
222. McNally, F., and Vale, R. (1993) *Cell*, **75**, 419–429.
223. Hartman, J.J., Mahr, J., McNally, K., Okawa, K., Iwamatsu, A., Thomas, S., Cheesman, S., Heuser, J., Vale, R.D., and McNally, F.J. (1998) *Cell*, **93**, 277–287.

224. Neuwald, A.F., Aravind, L., Spouge, J.L., and Koonin, E.V. (1999) *Genome Res.*, **9**, 27–43.
225. McNally, F.J., Okawa, K., Iwamatsu, A., and Vale, R.D. (1996) *J. Cell Sci.*, **109**, 561–567.
226. Hartman, J.J., and Vale, R.D. (1999) *Science*, **286**, 782–785.
227. Quarmby, L. (2000) *J. Cell Sci.*, **113**, 2821–2827.
228. Keating, T.J., and Borisy, G.G. (2000) *Nat. Cell Biol.*, **2**, 352–357.
229. Mitchison, T. (1989) *J. Cell Biol.*, **109**, 637–652.
230. Buster, D., McNally, K., and McNally, F.J. (2002) *J. Cell Sci.*, **115**, 1083–1092.
231. Kurz, T., Pintard, L., Willis, J.H., Hamill, D.R., Gonczy, P., Peter, M., and Bowerman, B. (2002) *Science*, **295**, 1294–1298.
232. Merdes, A., Ramyar, K., Vecchio, J.D., and Cleveland, D.W. (1996) *Cell*, **87**, 447–458.
233. Nachury, M.V., Maresca, T.J., Salmon, W.G., Waterman-Storer, C.M., Heald, R., and Weis, K. (2001) *Cell*, **104**, 95–106.
234. Wiese, C., Wilde, A., Moore, M.S., Adam, S.A., Merdes, A., and Zheng, Y. (2001) *Science*, **291**, 653–656.
235. Merdes, A., and Cleveland, D.W. (1997) *J. Cell Biol.*, **138**, 953–956.
236. Srsen, V., Gnadt, N., Dammermann, A., and Merdes, A. (2006) *J. Cell Biol.*, **174**, 625–630.
237. Shinmura K., Bennett R.A., Tarapore P., and Fukasawa, K. (2007) *Oncogene*, **26**, 2939–2944.
238. Зацепина О.В., Желев Н., Джордан Г. (1995) *Мол. биол.*, **29**, 1359–1367.
239. Zatschina, O.V., Rousselet, A., Chan, P.K., Olson, M.O., Jordan, E.G., and Bornens, M. (1999) *J. Cell Sci.*, **112**, 455–466.
240. Okuda, M., Horn, H.F., Tarapore, P., Tokuyama, Y., Smulian A.G., Chan, P. K., Knudsen, E. S., Hofmann, I. A., Snyder, J. D., Bove, K. E., and Fukasawa, K. (2000) *Cell*, **103**, 127–140.
241. Gromley, A., Yeaman, C., Rosa, J., Redick, S., Chen, C., Mirabelle, S., Guha, M., Sillibourne, J., and Doxsey, S.J. (2005) *Cell*, **123**, 75–87.
242. Tsang, W.Y., Spector, A., Luciano, D.J., Indjeian, V.B., Chen, Z., Salisbury, J.L., Sanchez, I., and Dynlacht, B. D. (2006) *Mol. Biol. Cell*, **17**, 3423–3434.
243. Kim, J.C., Ou, Y.Y., Badano, J.L., Esmail, M.A., Leitch, C.C., Friedrich, E., Beales, P. L., Archibald, J.M., Katsanis, N., and Rattner, J.B. (2005) *J. Cell Sci.*, **118**, 1007–1020.
244. Yan, X., Habedanck, R., and Nigg, E.A. (2006) *Mol. Biol. Cell*, **17**, 634–644.
245. Kim, J. C., Badano, J. L., Sibold, S., Esmail, M. A., Hill, J., Hoskins, B. E., Leitch, C. C., Venner, K., Ansley, S. J., Ross, A.J., Leroux, M.R., Katsanis, N., and Beales, P.L. (2004) *Nat. Genet.*, **36**, 462–470.
246. Azimzadeh, J., and Bornens, M. (2007) *J. Cell Sci.*, **120**, 2139–2142.
247. Delattre, M., Canard, C., and Gonczy, P. (2006) *Curr. Biol.*, **16**, 1844–1849.
248. Kirkham, M., Möller-Reichert, T., Oegema, K., Grill, S., and Hyman, A.A. (2003) *Cell*, **112**, 575–587.
249. Leidel, S., Delattre, M., Cerutti, L., Baumer, K., and Gonczy, P. (2005) *Nat. Cell Biol.*, **7**, 115–125.
250. Basto, R., Lau, J., Vinogradova, T., Gardiol, A., Woods, C.G., Khodjakov, A., and Raff, J.W. (2006) *Cell*, **125**, 1375–1386.
251. Rodrigues-Martins, A., Riparbelli, M., Callaini, G., Glover, D. M. and Bettencourt-Dias, M. (2007) *Science* (in press).
252. Matsuura, K., Lefebvre, P. A., Kamiya, R., and Hirono, M. (2004) *J. Cell Biol.*, **165**, 663–671.
253. Rodrigues-Martins, A., Bettencourt-Dias, M., Riparbelli, M., Ferreira, C., Ferreira, I., Callaini, G., and Glover, D.M. (2007) *Curr. Biol.*, **17**, 1465–1472.
254. Vadar, E.K., and Stearns, T. (2007) *J. Cell Biol.*, **178**, 31–42.
255. La Terra, S., English, C. N., Hergert, P., McEwen, B. F., Sluder, G., and Khodjakov, A. (2005) *J. Cell Biol.*, **168**, 713–722.
256. Uetake, Y., Loncarek, J., Nordberg, J. J., English, C. N., La Terra, S., Khodjakov, A., and Sluder, G. V. (2007) *J. Cell Biol.*, **176**, 173–182.
257. Loncarek, J., Sluder, G., and Khodjakov, A. (2007) *Nat. Cell Biol.*, **9**, 736–738.
258. Andersen, J.S., Wilkinson, C.J., Mayor T., Mortensen P., Nigg E.A., and Mann, M. (2003) *Nature*, **426**, 570–574.
259. Wilkinson, C.J., Andersen, J.S., Mann, M., Nigg E.A. (2003) in *Centrosomes in development and disease* (Ed. by E.A. Nigg), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim.

THE CENTROSOME–POLYFUNCTIONAL MULTIPROTEIN CELL COMPLEX

I. B. Alieva¹, R. E. Uzbekov^{1,2}

¹ Electron Microscopy Department, Belozersky Institute of Physico-chemical Biology,
Moscow State University, Moscow 119992, Russia

² Faculty of Bioengineering and Bioinformatics of Moscow State University
Moscow 119992, Russia; fax: +7(495) 939-3181,
E-mail: rustuzbekov@aol.com and irina_alieva@belozersky.msu.ru

Received August 20, 2007

Revision received November 12, 2007

The centrosome plays a major role in the construction and orientation of the mitotic spindle during cell division. Its arrangement in the geometrical center of interphase cells, the concentration in the centrosome area of various regulatory proteins, and the organization by the centrosome of the radial microtubule system on which motor proteins participate in cellular transport make this cellular structure a unique regulatory and distribution center, which controls all the dynamic morphology of animal cells. Contemporary knowledge about the centrosome proteins and their ensembles, which can be divided into several functional groups (microtubule-nucleating proteins, microtubule-anchoring proteins, centriole-duplication proteins, cell cycle control proteins, primary cilia growth regulation proteins, proteins of cytokinesis regulation) are reviewed. Time–structural classification of centrosomal proteins and the scheme of interconnection between the different centrosomal protein complexes are presented.

Key words: proteins, centrosome, centriole, microtubules, cell cycle