

І.С. Хріпков
А.А. Голікова

Дніпровський державний
медичний університет
Дніпро, Україна



Надійшла: 28.01.2024

Прийнята: 11.03.2024

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.19-25>

УДК 616-002.18:612.176.

ЗАЛИШОК СЕРЕДЬНОГО ТІЛА ЯК МЕХАНІЗМ КЛІТИННОГО СИГНАЛЮ- ВАННЯ

Khripkov I.S.  , **Golikova A.A.** **The remnant of the midbody as a cellular signaling mechanism.**
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine.


ABSTRACT. Cell signaling mechanisms are the basis for intercellular integration and regulation of proliferation and differentiation processes at the systemic level. One of the most plausible ways to control cell-to-cell interaction and targeted distribution of genetic information is for cells to use their own structures that are formed during mitosis and carry RNA-dependent signaling molecules that affect the mechanisms of control of intercellular interaction, cell proliferation and differentiation. The midbody remnant is a microtubule-rich structure that forms between dividing cells in the last stages of cytokinesis. Previously, it was thought to be only a temporary structure of the intercellular bridge during cytokinesis, which served to connect two future daughter cells. This structure is a key regulator of abscission and functions as a signaling platform that coordinates the cytoskeleton and endosomal dynamics during the terminal stages of cell division. The midbody is a subcellular structure that is formed during cell division, during penetration into the cleavage sulcus, when the microtubules of the central spindle are compacted and cross-linked by a thin intracellular bridge connecting the two daughter cells. The midbody plays a key role in organizing cytokinesis by recruiting a variety of mitotic kinases such as Aurora B and Plk1, as well as sulcus endosomes containing Rab11/FIP3, the membrane-rupturing ESCRT complex and the microtubule-rupturing enzyme spastin, all of which are responsible for mediated rupture during the later stages of cytokinesis. The midbodies can serve as extracellular and intracellular polarity signals during early embryogenesis, as well as during epithelialization and polarization of neurons. The molecular mechanism that governs the positioning of the middle body and how it transmits signals to neurons during differentiation or epithelium remains unknown. Importantly, the remains of the middle bodies can also function as intracellular signaling scaffolds that regulate proliferation and fate postmitotic cells. Since these structures can be released outside cells and taken up by other non-mitotic cells, it is suggested that they may function as vehicles for alternative transmission of complex sets of signaling molecules and/or receptors between cells, thus profoundly affecting signaling in general.

Key words: remnant of the midbody, mitosis, cell signaling.

Citation:

Khripkov IS, Golikova AA. [The remnant of the midbody as a cellular signaling mechanism]. *Morphologia*. 2024;18(1):19-25. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2024.1.19-25>

 0000-0003-0378-8414

 histoexpert@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

Механізми клітинного сигналювання є підґрунтям для міжклітинної інтеграції та регуляції процесів проліферації та диференціювання на системному рівні. Одним з вірогідних шляхів контролю міжклітинної взаємодії та цільового розповсюдження генетичної інформації є використання клітинами власних структур, що утворюються під час мітозу та несуть в собі РНК-залежні сигнальні молекули, що впливають на механізми контролю міжклітинної взаємодії, клітинної проліферації та диференціювання.

Метою нашого дослідження був аналіз наукової літератури присвяченої вивченню впливу залишків середнього тіла на процеси клітинного

сигналювання.

Залишок середнього тіла – це багата на мікротрубочки структура, що утворюється між клітинами, які діляться, на останніх стадіях цитокінезу. Раніше вважалося, що він є лише тимчасовою структурою міжклітинного містка під час цитокінезу, який служив для з'єднання двох майбутніх дочірніх клітин. Дана структура є ключовим регулятором абсцисії та функціонує як сигнальна платформа, що координує цитоскелет і ендосомальну динаміку під час термінальних стадій поділу клітини. Достатньо довго існувала думка про те, що одразу після відриву та завершення поділу клітини середнє тіло або звільняється, або швидко

деградує однією з дочірніх клітин. Наразі залишок середнього тіла опинився в центрі інтенсивних досліджень завдяки ідентифікації зростаючої кількості різноманітних клітинних і молекулярних шляхів, які локалізуються в цій структурі та сприяють його цитокінетичним функціям, починаючи від селективного переміщення везикул, регульованих мікротрубочок, складання та розбирання філаментів ESCRT, актину, і посттрансляційна модифікація, така як убіквінтування. Останні дослідження виявили нові та несподівані функції середнього тіла, які відбуваються в постмітотичних клітинах.

Середнє тіло – це субклітинна структура, яка утворюється при поділі клітини, під час проникнення в борозну розщеплення, коли мікротрубочки центрального веретена ущільнюються та зшиваються тонким внутрішньоклітинним містком, що з'єднує дві дочірні клітини. Середнє тіло відіграє ключову роль в організації цитокінезу шляхом залучення різноманітних мітотичних кіназ, таких як Aurora B та Plk1, а також ендосом борозни, що містять Rab11/FIP3, комплекс ESCRT, що розриває мембрану, і фермент спастин, що розриває мікротрубочки, усі з яких відповідають за опосередкований розрив під час пізніх стадій цитокінезу [1].

Численні мембранні шляхи передачі є вирішальними для поділу материнської клітини на дочірні, тому що попередні дослідження мітозу дали змогу ідентифікувати багато типів везикул навколо середнього тіла під час раннього цитокінезу та до самого моменту поділу. Нещодавні ж дослідження показали, що молекули, які беруть участь у процесах секреції та ендоцитозу, були зосереджені в області середнього тіла під час пізнього цитокінезу. Пост-Гольджи везикули та білки, які необхідні для зв'язування та злиття везикул, були залучені до середнього тіла, і це залежало від білків центросоми (центріолін та CEP55) [2]. Порушення або локалізації, або функції цих білків, або рекрутування молекул, необхідних для секреції, спричинило невдачу абсцисії. Це, в свою чергу, спричинило колапс міжклітинного містка з утворенням двоядерної клітини, затримок утворення багатоклітинного синцитію [3].

Ендосомальний шлях також сприяє поділу. Асоційовані з ендосомами білки Rab11, FIP3, FIP4, були націлені на середнє тіло і взаємодіяли з компонентом екзоцити, Ect70, і білком середнього тіла mgcRacGAP/Сук4 [4]. Це необхідно для завершення цитокінезу. Ці дані вказують на те, що середнє тіло може служити кріпильним каркасом для молекул і комплексів, які сприяють накопиченню везикул на цьому місці або поблизу нього та потенціюють злиття везикул під час поділу.

Везикули були спрямовані асиметрично з одного боку середнього тіла до поділу. Це спостере-

ження підтверджується повідомленням про асиметричне накопичення пост-Гольджи везикул у середньому тілі під час пізнього цитокінезу після їх первинного симетричного накопичення з обох сторін даної структури [5]. При більш детальному дослідженні було виявлено, що рекрутовані пост-Гольджи везикули притискуються до середнього тіла і залишаються нарізно без злиття, що свідчить про те, що ці везикули чекали сигналу до початку злиття і поділу [6]. Два основних комплекси Гольджи розміщені далеко від мосту, за ядрами обох дочірніх клітин біля центросом. Два невеликих басейни мембран комплексу Гольджи були розташовані на стику міжклітинного містку. В одній із двох дочірніх клітин мінорний мембранний басейн Гольджи був повернутий назад до основного місця під час пізнього цитокінезу, залишивши незначний басейн іншої дочірньої клітини в такому положенні, щоб доставати до мембрани комплексу Гольджи на одну сторону середнього тіла для опосередкування абсцисії. Незважаючи на те, що FIP3/4-позитивні ендосоми транспортуються симетрично до середнього тіла, більш нові дані свідчать про те, що вони можуть не зливатися, доки локалізований розрив не відбудеться асиметрично з одного боку середнього тіла.

Незалежно від того, як рекрутуються везикули, злиття може бути «асиметричним» або «последовним», вірогідно, через обмежуючі фактори з одного боку середнього тіла або последовне прибуття на цей сайт. Наслідком цих «асиметричних» або «последовних» подій може бути успадкування постмітотичного середнього тіла з двох дочірніх клітин або вивільнення після того, як міст знову розірвано з іншого боку середнього тіла.

ESCRT є еволюційно збереженим шляхом, необхідним для поділу, дає уявлення про пізній крок у цьому процесі [7]. ESCRT відіграє важливу роль у звуженні мембрани під час брунькування вірусів та везикул [8]. Топологія вірусу з оболонкою, що брунькується з клітин-господаря, подібна до міжклітинного мосту, що з'єднує одну дочірню клітину з іншою перед поділом. Розрив мосту для роз'єднання дочірніх клітин аналогічний вивільненню вірусу з клітини та може вимагати ідентичних або подібних функцій ESCRT [9]. Відомо, що кілька компонентів ESCRT (Alix і Tsg101) націлені на середнє тіло для абсцисії. Нові дослідження показали, що компоненти ESCRT-III (CHMP2 і CHMP4A/B) спочатку локалізувалися в кільці середнього тіла, а пізніше на вторинній ділянці, що відповідає зоні звуження. Вичерпання CHMP2, основного компонента ESCRT-III, призвело до зникнення контурів хвилі та спіралеподібних ниток, що свідчить про те, що ESCRT-III сприяє їх збиранню. Проте досі залишається не до кінця зрозумілим чи повністю вичерпується пул CHMP2 та зона звуження після його вичерпання, і це могло призвести до іншої інтерпретації того, як ESCRT функціонує в цих

місцях. Також було виявлено, що ESCRT взаємодіє зі спатином, AAA+АТФазою, яка роз'єднує дочірні клітини, забезпечуючи модель, у якій функція ESCRT узгоджується з розривом клітин під час абсцесії.

Наразі не до кінця зрозуміло, як ESCRT утворює нитки всередині міжклітинного мосту та чи вони функціонально здатні викликати розрив мосту. На основі моделювання цих процесів припускають, що везикули та механізми злиття, які організовані топологічно відмінно від ESCRT, залучаються до середнього тіла, де вони сприяють ремоделюванню та звуженню моста, таким чином дозволяючи ESCRT функціонувати на пізніх стадіях розвитку. ESCRT може екструдувати мембрану та цитоплазму в позаклітинне середовище, щоб звужити калібр мосту через механізм, подібний до вірусного брунькування перед остаточним розривом мосту [10]. Інша думка полягає в тому, що транспортування везикул і механізми ESCRT працюють разом, щоб досягти відриву, оскільки обидва все більше залучаються до середини тіла та зони звуження принаймні за 10 хвилин до розриву мосту.

Відповідно до моделі абсцесії ESCRT було показано, що два ESCRT-модулюючі деубіквітинуючі ферменти (DUBs), UBPY/USP8 і AMSH, були залучені до середнього тіла під час цитокінезу [11]. Виснаження будь-якого DUBs призводить до збою цитокінезу. Виснаження AMSH спричиняє утворення двоядерних клітин та клітин, що з'єднані між собою довгими мітками, а виснаження UBPY – утворення двоядерних клітин. Ця фенотипова різниця може відображати різну специфіку двох DUBs по відношенню до різних білкових субстратів середнього тіла та кон'югатів убіквітину [12]. Просторовий розподіл UBPY і AMSH відрізнявся від анафазу до цитокінезу, що свідчить про селективну взаємодію з різними молекулами ESCRT і не-ESCRT, які можуть мати вирішальне значення для впорядкованого розриву. Роль опосередкованих убіквітином модифікацій у абсцесії підтверджується даними про те, що BRUCE, гігантський білок, який володіє активністю убіквітинлігази E2/E3, переміщався до середнього тіла, взаємодівав з компонентами середнього тіла, такими як мітотичний кінезиноподібний білок 1 (Mklp1), і заблокував поділ при виснаженні [13]. Фракція середнього тіла як BRUCE, так і Mklp1 була значною мірою моно- або олігоубіквітинувана після поділу, і обидва білки були мішенню UBPY. Взяті разом убіквітинуючі ферменти та DUBs, що взаємодіють з ESCRT, модулюють статус убіквітинуваних білків середнього тіла, що може відігравати роль у розпаді та визначенні долі середнього тіла після розпаду.

Одним із важливих відкриттів стосовно подальшої долі постмітотичних середніх тіл є роль ма-

кроаутофагії. Аутофагія сприяє переробці амінокислот, ембріональному розвитку і патогенезу захворювання [14]. Аутофагія може бути вибірковою та опосередкованою аутофагічними рецепторами. Розпізнавання рецепторів супроводжується утворенням аутофагосом, їх злиттям з лізосомами та деградацією інкапсульованих органел або білків [15]. Було виявлено, що аутофагічний рецептор NBR1 відіграє домінуючу роль у деградації постмітотичних середніх тіл через його розпізнавання CEP55, основного компонента середнього тіла, вирішального для відриву; інший рецептор, p62, також залучений до цього процесу. Крім розпізнавання рецепторів, рівень аутолізосомної активності може впливати на ефективність деградації постмітотичних залишків середнього тіла. Загалом макроаутофагія є основним фактором знищення даної структури.

Вивільнення середнього тіла й аутофагічна деградація, швидше за все, представляють собою паралельні шляхи виведення середнього тіла. Клітини HeLa та клітини мишачої нейробластоми (Neuro-2a) можуть розщеплювати залишок середнього тіла за допомогою аутофагії та вивільняти їх у позаклітинний простір, демонструючи, що обидва шляхи можуть бути використані в одній клітині та припускають взаємодію між цими шляхами. Оскільки донедавна доля середнього тіла не була детально охарактеризована, правильним буде передбачити додаткові шляхи, які зрештою призводять до внутрішньоклітинної деградації або вивільнення з клітини. Нещодавній ультраструктурний аналіз постмітотичних середніх тіл виявив характеристики, відмінні від мітотичних середніх тіл, імовірно, через старіння даних структур [16]. Ці морфологічні зміни можуть представляти продукти різних часів перебування в аутолізосомах або продукти преаутофагічних подій, які змінюють постмітотичну цілісність і склад середніх тіл. Також вірогідно, що через тривалий час після вивільнення з клітин постмітотичні середні тіла інтерналізуються шляхом ендцитозу/фагоцитозу з подальшою гетеролізосомною або аутофагічною деградацією. Усі ці різні, але не взаємовиключні шляхи можуть існувати, але їх важко розрізнити. Також важливо дізнатися, чи потрібний той самий механізм аутофагії як завершальний крок для всіх цих шляхів. Тим не менш, часовий аналіз деградації та ультраструктурний аналіз постмітотичних середніх тіл проливає світло на те, коли і як дані структури беруть участь у внутрішньоклітинній деградації. Додаткові дослідження необхідні для більш ретельного відстеження процесу деградації та перевірки того, як різні шляхи деградації використовуються різними клітинами.

У загальному плані збільшення активності аутофагії та вивільнення середнього тіла може сприяти його деградації, коли середнє тіло, утво-

рене під час проліферації, потрібно видалити. Одним із таких сценаріїв є диференціація. У даному контексті клітини, отримані з різних ліній розвитку або з різним статусом плюрипотентності, можуть використовувати один або обидва шляхи для видалення середнього тіла залежно від середовища та того, що доступно в генетичному наборі. Таким чином, диференційовані клітини можуть сприяти очищенню середнього тіла або шляхом підвищення аутофагічної активності, як це спостерігається у фібробластах, отриманих з ембріональних стовбурових клітин людини, або шляхом посилення вивільнення середнього тіла для досягнення тієї ж мети, усунення середнього тіла.

Нещодавно стало відомо, що середнє тіло, окрім регулювання цитокінезу, виконує ще немітотичну функцію. У кількох дослідженнях було виявлено, що дана структура може асиметрично успадковуватися під час поділу клітини, що може надавати властивостей (таких як ознака полярності чи сигнальна платформа) клітині, яка його успадкувала [17]. Проте деякі дослідження показали, що симетрична абсцисія призводить до вивільнення середнього тіла у позаклітинний простір [18]. Також є дані, що ці позаклітинні середні тілця можуть бути поглинені навколишніми клітинами, хоча функціональне значення цього поглинання залишається невідомим. Було висунуто припущення, що процес поглинання середнього тіла базується на збагаченні фосфатидилсеринами зовнішнього листка мембрани середньої частини тіла, процес, який здається схожим на актинзалежне фагоцитозне поглинання апоптотичних клітин [19].

За останні декілька років було з'ясовано, що середнє тіло допомагає визначити полярність дочірніх клітин як *in vivo*, так і *in vitro*. Так, під час нейрогенезу спинного мозку у курячих ембріонів середнє тіло успадковується та зміщується до апікальної поверхні нервових попередників, що діляться. Під час раннього розвитку *Caenorhabditis elegans* було виявлено, що дана структура функціонує як сигнал полярності, необхідний для спрямування орієнтації мітотичного веретена для наступного поділу клітини. Подібним чином, використовуючи тривимірні епітеліальні культури ссавців, було з'ясовано, що формування сайту ініціації апікальної мембрани (AMIS) керується середнім тілом, таким чином дозволяючи ендосомам Rab11/FIP5 доставляти апікальний вантаж під час люменогенезу [20].

Одне з найбільш цікавих припущень полягає в тому, що середні тіла діють як асиметрично розташовані сигнальні каркаси, які передають сигнальні молекули до однієї дочірньої клітини. На теперішній час за допомогою імунофлуоресценції або мас-спектрометрії було виявлено понад 300 білків середнього тіла [21]. Важливо, що велика кількість кіназ і фосфотаз присутня у середніх тілах. Ультраструктурний аналіз показує, що склад

постмітотичних середніх тіл відрізняється від мітотичних, і різні розміри виділених даних структур можуть бути відновлені з різних клітинних ліній [22]. Різниця в структурі середнього тіла свідчить про те, що його компоненти можуть бути активно реконструйовані, імовірно, для забезпечення стратегічного розміщення сигнальних компонентів для взаємодії з цитоплазматичними або позаклітинними факторами росту та рецепторами. Постмітотичні середні тіла – це довгоіснуючі структури, які можуть зберігатися в цитоплазмі годинами [23]. Це забезпечує достатньо часу для їхньої взаємодії з іншими сигнальними компонентами цитоплазми.

Сигнальний шлях Wnt добре вивчений щодо його ролі в ембріогенезі, наприклад, у формуванні осі тіла, проліферації клітин, міграції та специфікації долі клітин. Сигнальні компоненти Wnt асиметрично розподіляються в дочірній клітині, яка була піддана впливу ліганду Wnt, і служать для визначення долі стовбурової клітини [24]. Кілька ключових компонентів сигнального шляху Wnt, таких як Frizzled 2, β -катенін і Dishevelled, знаходяться в середньому тілі під час мітозу і можуть зберігатися після нього. Таким чином, накопичення постмітотичних середніх тіл може поляризувати сигнальний шлях Wnt у більш схожий на стовбурову дочірню клітину, щоб підтримувати «стовбурність». Цікаво, що адаптерний білок Wnt, Dvl, як було показано, зв'язує мотив LIR LC3 перед тим, як пройти аутофагію. Можливо, Dvl, що міститься в середньому тілі, може бути необхідним для націлювання його на аутофагосому LC3.

Сигнальні шляхи хемокінів важливі для мобілізації та хоумінгу нормальних мезенхімальних стовбурових клітин [25]. Крім того, припускають, що хемокіновий рецептор CXCR4 підтримує самовідновлення та мультипотентність нервових стовбурових клітин. У контексті раку CXCR4 вважається біомаркером ракових стовбурових клітин, і його експресія відображає поганий прогноз. Також відомо, що CXCR4 сприяє метастазуванню у кількох типах солідних пухлин [26]. Гетеротримерні протеїни G α (молекулярні перемикачі, які зв'язуються з хемокіновим рецептором) і кілька ізоформ фосфоліпази C (нижчий ефектор хемокінового рецептора) були виявлені в середньому тілі під час поділу клітин [27]. У той час як локалізація цих білків у середньому тілі служить для опосередкування цитокінезу, слід також враховувати потенційну участь сигналізації хемокінового рецептора в опосередкуванні оновлення стовбурових клітин і хемотаксису після мітозу.

Численні дослідження показали наявність MEK1/2 і ERK1/2 у середньому тілі мітотичних клітин [28]. Хоча MAP-кіназа є добре відомим центральним регулятором клітинної проліферації, було також показано, що активація передачі сигналів MAP-кінази сприяє пухлиногенності

шляхом посилення фенотипу ракових стовбурових клітин і регулює долю стовбурових клітин. Загалом величезна сигнальна інформація, яка потенційно міститься в середньому тілі, може мати важливі наслідки в багатьох фундаментальних біологічних процесах після мітозу. Через одночасну локалізацію цих сигнальних білків у різних клітинних компартментах розшифровка важливості цих середньоклітинно-залежних сигнальних шляхів може бути не простою та, ймовірно, потребуватиме інноваційних експериментальних підходів.

Серед нормальних клітин, що діляться, стовбурових клітин і ракових клітин, останні містять найвищий рівень накопичення середніх тіл [29]. У культивованих ракових клітинах субпопуляція накопичує високі рівні даних структур і демонструє посилене утворення колоній. Подібним чином, ракові клітини, які штучно спонукають до накопичення середніх тіл, демонструють підвищений пухлинотензійний потенціал *in vitro*. Крім того, відсортовані побічні популяції з клітинної лінії раку молочної залози MCF-7 демонструють більше накопичення середніх тіл порівняно з клітинами без побічних популяцій. Побічні популяції клітини є підмножиною ракових стовбурових клітин, які експресують високий рівень АТФ-зв'язуючого касетного транспортера, який наділяє ці клітини здатністю виводити хіміотерапевтичні препарати [30]. Взяті разом, ці дослідження показують, що накопичення МВ у ракових клітинах може сприяти стовбуровим характеристикам.

Інтригуючим є те, що «стовбур» ракової клітини є дуже динамічним процесом, який можна втратити або відновити. Зокрема, було показано, що розчинні фактори з мікрооточення пухлини перетворюють диференційовану ракову клітину в більш примітивний, стовбуровий стан [31]. З огляду на те, що секретовані середні тіла можуть бути поглинені раковими клітинами, ймовірно, що ракові клітини, які вступають у контакт із секретованими середніми тілами у позаклітинному середовищі, потенційно можуть поглинати та накопичувати їх, щоб набути «стовбуровості». Цілком ймовірно, що цей процес сильно регулюється, хоча шляхи, які опосередковують поглинання середніх тіл, ще не охарактеризовані.

Поточний консенсус полягає в тому, що накопичення середніх тіл пов'язане з посиленням клітинної проліферації, тоді як утилізація їх (шляхом аутофагічної деградації або вивільнення в позаклітинне середовище) пов'язана з клітинною диференціацією. На відміну від звичайних стовбурових клітин, ракові стовбурові клітини мають неконтрольовану проліферацію через їхню нездатність регулювати інгібування міжклітинного контакту та порушення реакцій гальмування росту. Таким чином, успадкування та накопичення середніх тіл у ракових пухлинах може сприяти високій проліферації та дедиференціації цих ракових

клітин. Подібно до звичайних стовбурових клітин, ракові стовбурові клітини, як правило, мають дуже активну конститутивну аутофагію для підтримки стану самооновлення [32]. Отже, накопичення середніх тіл в ракових стовбурових клітинах вимагатиме від клітини уникнення конститутивної аутофагії. Недавні відкриття показують, що аутофагія клітинних органел і білкових агрегатів є високоселективним процесом [33]. Селективність аутофагії залежить від наявності рецепторів вантажу та адапторів. Таким чином, залишки середніх тіл в ракових стовбурових клітинах можуть містити специфічні аутофагічні адаптери, які відрізняють їх від більш глобальних шляхів аутофагії. Якщо це так, накопичення середніх тіл може відбуватися навіть у клітинах із високою загальною аутофагічною активністю. Необхідні додаткові дослідження, особливо з використанням тваринних моделей і первинних пухлинних клітин, щоб чітко визначити зв'язок між накопиченням даних структур і прогресуванням раку.

Хоча середні тіла були спочатку ідентифіковані більше століття тому, ми тільки починаємо розуміти складність їх функції та накопичення. Зараз встановлено, що вони можуть служити позаклітинними та внутрішньоклітинними сигналами полярності під час раннього ембріогенезу, а також під час епітелізації та поляризації нейронів. Молекулярний механізм, що керує позиціонуванням середнього тіла і тим, як воно передає сигнали нейронам, що диференціюються або епітелію, залишається невідомим. Важливо, що залишки середніх тіл можуть також функціонувати як внутрішньоклітинні сигнальні каркаси, які регулюють проліферацію та долю постмітотичних клітин. Оскільки дані структури можуть вивільнятися поза клітинами та поглинатися іншими немітотичними клітинами, припускається, що вони можуть функціонувати як транспортні засоби для альтернативної передачі складних наборів сигнальних молекул та/або рецепторів між клітинами, таким чином, глибоко впливаючи на передачу сигналів у цілому.

Незважаючи на те, що важливість багатьох функцій середніх тіл залишається суперечливою, виявляється, що вони можуть, принаймні в деяких випадках, безпосередньо впливати на диференціацію та проліферацію ракових і стовбурових клітин. Однак залишки середніх тіл, здається, не мають універсально збереженої ролі у визначенні долі всіх клітин. Таким чином, вплив їх на диференціювання клітин, безперечно, залежить від типу клітини та тканини, а також від стадії розвитку. Більше досліджень у цій новій галузі зрештою мають встановити роль залишків середніх тіл під час розвитку та канцерогенезу детальніше.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Schiel JA, Simon GC, Zaharris C, Weisz J, Castle D, Wu CC, Prekeris R. FIP3-endosome-dependent formation of the secondary ingression mediates ESCRT-III recruitment during cytokinesis. *Nature Cell Biology*. 2012;14:1068–78.
2. Zhao WM. Cep55, a microtubule-bundling protein, associates with central spindle to control the midbody integrity and cell abscission during cytokinesis. *Mol Biol Cell*. 2006;17:3881–96.
3. Gromley A. Centriolin anchoring of exocyst and SNARE complexes at the midbody is required for secretory-vesicle-mediated abscission. *Cell*. 2005;123:75–87.
4. Simon GC. Sequential Cyk-4 binding to ECT2 and FIP3 regulates cleavage furrow ingression and abscission during cytokinesis. *EMBO J*. 2008;27:1791–1803.
5. Goss JW, Toomre DK. Both daughter cells traffic and exocytose membrane at the cleavage furrow during mammalian cytokinesis. *J Cell Biol*. 2008;181:1047–54.
6. Gaietta GM. Golgi twins in late mitosis revealed by genetically encoded tags for live cell imaging and correlated electron microscopy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:17777–82.
7. Carlton JG, Martin-Serrano J. Parallels between cytokinesis and retroviral budding: a role for the ESCRT machinery. *Science*. 2007;316:1908–12.
8. Raiborg C, Stenmark H. The ESCRT machinery in endosomal sorting of ubiquitylated membrane proteins. *Nature*. 2009;458:445–452.
9. Wollert T. The ESCRT machinery at a glance. *J Cell Sci*. 2009;122:2163–2166.
10. Dubreuil V. Midbody and primary cilium of neural progenitors release extracellular membrane particles enriched in the stem cell marker prominin-1. *J Cell Biol*. 2007;176:483–495.
11. Mukai A. Dynamic regulation of ubiquitylation and deubiquitylation at the central spindle during cytokinesis. *J Cell Sci*. 2008;121:1325–33.
12. Mizuno E. A deubiquitinating enzyme UBPY regulates the level of protein ubiquitination on endosomes. *Traffic*. 2006;7:1017–31.
13. Pohl C, Jentsch S. Final stages of cytokinesis and midbody ring formation are controlled by BRUCE. *Cell*. 2008;132:832–45.
14. Pohl C, Jentsch S. Midbody ring disposal by autophagy is a post-abscission event of cytokinesis. *Nat Cell Biol*. 2009;11:65–70.
15. Klionsky DJ. Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8:931–937.
16. Dubreuil V. Midbody and primary cilium of neural progenitors release extracellular membrane particles enriched in the stem cell marker prominin-1. *J Cell Biol*. 2007;176:483–495.
17. Singh D, Pohl C. Coupling of Rotational Cortical Flow, Asymmetric Midbody Positioning, and Spindle Rotation Mediates Dorsoventral Axis Formation in *C. elegans*. *Developmental Cell*. 2014;28(3):253–267.
18. Chai Y, Tian D, Yang Y, Feng G, Cheng Z, Li W, Ou G. Apoptotic regulators promote cytokinetic midbody degradation in *C. Elegans*. *Journal of Cell Biology*. 2012;199(7):1047–55.
19. Crowell EF, Gaffuri A, Gayraud-Morel B, Tajbakhsh S. Engulfment of the midbody remnant after cytokinesis in mammalian cells. *Journal of Cell Science*. 2014;127:3840–51.
20. Li D, Mangan A, Cicchini L, Margolis B, Prekeris R. FIP5 phosphorylation during mitosis regulates apical trafficking and lumenogenesis. *EMBO Reports*. 2014;15(4):428–437.
21. Huang Z. MiCroKiTS 4.0: a database of midbody, centrosome, kinetochore, telomere and spindle. *Nucleic Acids Res*. 2015;43:328–34.
22. Ettinger AW. Proliferating versus differentiating stem and cancer cells exhibit distinct midbody-release behaviour. *Nat Commun*. 2011;2:503.
23. Crowell EF, Tinevez JY, Echard A. A simple model for the fate of the cytokinesis midbody remnant: implications for remnant degradation by autophagy. *Bioessays*. 2013;35(5):472–81.
24. Clevers H, Loh KM, Nusse R. Stem cell signaling. An integral program for tissue renewal and regeneration: Wnt signaling and stem cell control. *Science*. 2014;346(6205):1248012.
25. Andreas K, Sittlinger M, Ringe J. Toward in situ tissue engineering: chemokine-guided stem cell recruitment. *Trends Biotechnol*. 2014;32(9):483–92.
26. Graham NA, Graeber TG. Complexity of metastasis-associated SDF-1 ligand signaling in breast cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(21):7503–4.
27. Naito Y, Okada M, Yagisawa H. Phospholipase C isoforms are localized at the cleavage furrow during cytokinesis. *J Biochem*. 2006;140(6):785–91.
28. Kasahara K. Src signaling regulates completion of abscission in cytokinesis through ERK/MAPK activation at the midbody. *J Biol Chem*. 2007;282(8):5327–39.
29. Kuo TC. Midbody accumulation through evasion of autophagy contributes to cellular reprogramming and tumorigenicity. *Nat Cell Biol*. 2011;13(10):1214–23.
30. Wu C, Alman BA. Side population cells in human cancers. *Cancer Lett*. 2008;268(1):1–9.
31. Borovski T. Cancer stem cell niche: the place to be. *Cancer Res*. 2011;71(3):634–9.
32. Pan H. Autophagic control of cell ‘stemness’. *EMBO Mol Med*. 2013;5(3):327–31.
33. Johansen T, Lamark T. Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins. *Autophagy*. 2011;7(3):279–96.

Хрпков І.С., Голікова А.А. Залишок середнього тіла як механізм клітинного сигналювання.

РЕФЕРАТ. Механізми клітинного сигналювання є підґрунтям для міжклітинної інтеграції та регуляції процесів проліферації та диференціювання на системному рівні. Одним з вірогідних шляхів контролю міжклітинної взаємодії та цільового розповсюдження генетичної інформації є використання клітинами власних структур, що утворюються під час мітозу та несуть в собі РНК-залежні сигнальні молекули, що впливають на механізми контролю міжклітинної взаємодії, клітинної проліферації та диференціювання. Залишок середнього тіла – це багата на мікротрубочки структура, що утворюється між клітинами, які діляться, на останніх стадіях цитокінезу. Раніше вважалось, що він є лише тимчасовою структурою міжклітинного містка під час цитокінезу, який служив для з'єднання двох майбутніх дочірніх клітин. Дана структура є ключовим регулятором абсцисії та функціонує як сигнальна платформа, що координує цитоскелет і ендосомальну динаміку під час термінальних стадій поділу клітини. Середнє тіло – це субклітинна структура, яка утворюється при поділі клітини, під час проникнення в борозну розщеплення, коли мікротрубочки центрального веретена ущільнюються та зшиваються тонким внутрішньоклітинним містком, що з'єднує дві дочірні клітини. Середнє тіло відіграє ключову роль в організації цитокінезу шляхом залучення різноманітних мітотичних кіназ, таких як Aurora B та Plk1, а також ендосом борозни, що містять Rab11/FIP3, комплекс ESCRT, що розриває мембрану, і фермент спастин, що розриває мікротрубочки, усі з яких відповідають за опосередкований розрив під час пізніх стадій цитокінезу. Середні тіла можуть слугувати позаклітинними та внутрішньоклітинними сигналами полярності під час раннього ембріогенезу, а також під час епітелізації та поляризації нейронів. Молекулярний механізм, що керує позиціонуванням середнього тіла і тим, як воно передає сигнали нейронам під час диференціювання або епітелію, залишається невідомим. Важливо, що залишки середніх тіл можуть також функціонувати як внутрішньоклітинні сигнальні каркаси, які регулюють проліферацію та долю постмітотичних клітин. Оскільки дані структури можуть вивільнятися поза клітинами та поглинатися іншими немітотичними клітинами, припускається, що вони можуть функціонувати як транспортні засоби для альтернативної передачі складних наборів сигнальних молекул та/або рецепторів між клітинами, таким чином, глибоко впливаючи на передачу сигналів у цілому.

Ключові слова: залишок середнього тіла, мітоз, клітинне сигналювання.