

## 特约综述



本实验室主要研究细胞骨架系统的结构、组分、组装/去组装的调控机制,以及与此相关的细胞结构与行为的变化。中心体的结构、复制过程及其调控的分子机制是我们的研究内容之一,期望揭示产生中心体结构异常的主要原因,探索中心体异常与肿瘤发生及个体发育相关疾病的关系。此外,中心体蛋白在纺锤体组装、纤毛发生和细胞迁移等生物过程的作用也是我们研究的一个重点。

[www.bio.pku.edu.cn/cell/chengjglab/intro.htm](http://www.bio.pku.edu.cn/cell/chengjglab/intro.htm)

## 中心体复制及调控机制研究进展

何润生 滕俊琳 陈建国\*

(北京大学生命科学学院, 细胞增殖与分化教育部重点实验室, 北京 100871)

**摘要** 中心体是动物细胞内最主要的微管组织中心。此外,它还参与纺锤体组装、纤毛发生和细胞迁移等一系列生物过程。中心体异常不仅与肿瘤的发生密切相关,并且还会导致一些发育方面的疾病。该文总结了中心体的结构、复制过程及其调控机制等方面的研究进展,并讨论了中心体异常与肿瘤发生及发育相关疾病的关系,为更深入了解产生中心体异常的原因及一些相关疾病的诊断和治疗提供参考。

**关键词** 中心体; 中心粒复制; 中心粒周围物质; 肿瘤

1876年,德国科学家von Beneden在研究细胞有丝分裂过程中,在细胞核附近发现了成对存在的中心粒(centriole),其周围有一个染色较深的区域。由于该结构总是位于细胞核附近的细胞质中,接近于细胞的中心,Theodor Boveri(1888年)将中心粒和周围的附属物质一起命名为中心体(centrosome)。中心体是动物细胞内最主要的微管组织中心,在微管网络和纺锤体组装、细胞结构和功能的组织等方面发挥重要作用。

### 1 中心体的结构与组成

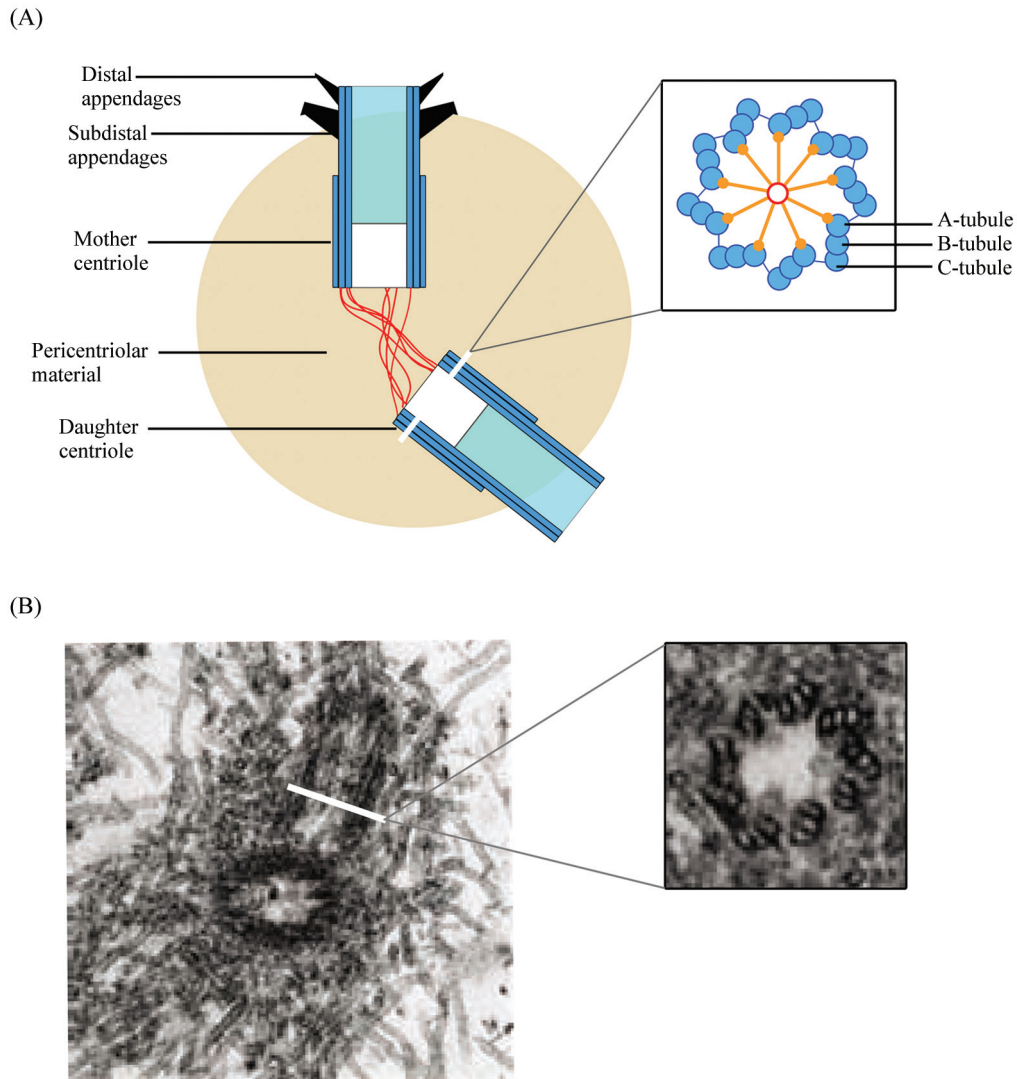
一个典型的中心体由一对中心粒和围绕在中心粒周围的高电子密度的中心粒周围物质(pericentriolar material, PCM)组成<sup>[1]</sup>。中心粒是由九组呈辐射对称排列的三联体微管及其相关的蛋白组装而成(图1),其外观呈桶状结构,直径约为150~200 nm,长约400~500 nm。三联体微管从里往外分别被命名为A管、B管和C管。其中C管略短于A管和B管。两个

中心粒相互靠近的一侧被称为中心粒近端(proximal end),反之则被称为远端(distal end)。三联体微管正极位于中心粒的远端<sup>[2]</sup>。在两个中心粒之间有一些纤维状结构将它们连接起来并使它们形成一定的角度。这些纤维状结构由一些同时存在于两个中心粒近端的蛋白构成,如: C-Nap1<sup>[3]</sup>、rootletin<sup>[4]</sup>等。间期细胞内的两个中心粒在结构上有所不同,一个是母中心粒(mother centriole);另一个是子中心粒(daughter centriole)。母中心粒在其远端和次远端上都有附属结构(centriole appendage)。

在形成纤毛时,远端附属结构可以附着在质膜上,而次远端附属结构则与微管的锚定相关(图1)。在这些附属结构上存在着一些母中心粒特异性蛋白,如:  $\epsilon$ -tubulin<sup>[5]</sup>、ninein<sup>[6]</sup>、Cep110<sup>[7]</sup>、cenexin<sup>[2]</sup>和ODF2<sup>[8]</sup>等。中心粒周围物质因围绕在中心粒周围而得名,是由数量众多的蛋白质构成的无定型物质,与

国家自然科学基金(No.30971433, No.31171283)资助项目

\*通讯作者。Tel: 010-62755786, E-mail: chenjg@pku.edu.cn



A: 中心体结构模式图; B: 电镜下观察到的中心体结构<sup>[12]</sup>。

A: schematic picture of centrosome structure; B: electron micrograph of the centrosome<sup>[12]</sup>.

图1 中心体的结构

Fig.1 The structure of centrosome

微管起始组装相关的 $\gamma$ -tubulin环状复合体( $\gamma$ -tubulin ring complex,  $\gamma$ -TuRC)就定位于此, 中心粒周围物质在中心体部位的聚集在一定程度上依赖于中心粒的存在。虽然, 到目前为止还没有找到中心体定位相关的序列, 但是大多数中心体蛋白都含有coiled-coil、TPR、LisH、WW、LRR、LRRcap等介导蛋白质相互作用的结构域, 通过蛋白间的相互作用将它们募集到中心体, 形成中心粒周围物质, 这种募集方式使得其结构具有高度的动态性, 其蛋白组成随着细胞周期的进行而不断变化<sup>[9]</sup>。在细胞进入有丝分裂期后, 中心粒周围物质的蛋白量会急剧增加, 大量 $\gamma$ -TuRC组分及PCM蛋白被募集到中心体, 使得中心

体聚合和组织微管的数量大大增加<sup>[10-11]</sup>。中心粒周围物质含有一些微管结合蛋白, 可以通过交联微管来缓解微管施加于中心体的各种牵拉力和张力。我们最近的研究结果显示, Cep57参与中心体微管的组织和稳定。敲低Cep57会导致纺锤体极体结构的不稳定, PCM碎裂而形成多极纺锤体<sup>[12]</sup>。此外, 中心粒周围物质还存在由pericentrin和CG-NAP/AKAP450等蛋白形成的支架状结构<sup>[13-14]</sup>。这些蛋白分子量较大, 含有大量的介导蛋白质相互作用的结构域, 可以与多种中心体结构蛋白和调控蛋白相互作用, 推测可能对中心粒周围物质的组织十分重要。但是, 现阶段对于PCM的具体蛋白组成及精细结构还了解得很少。

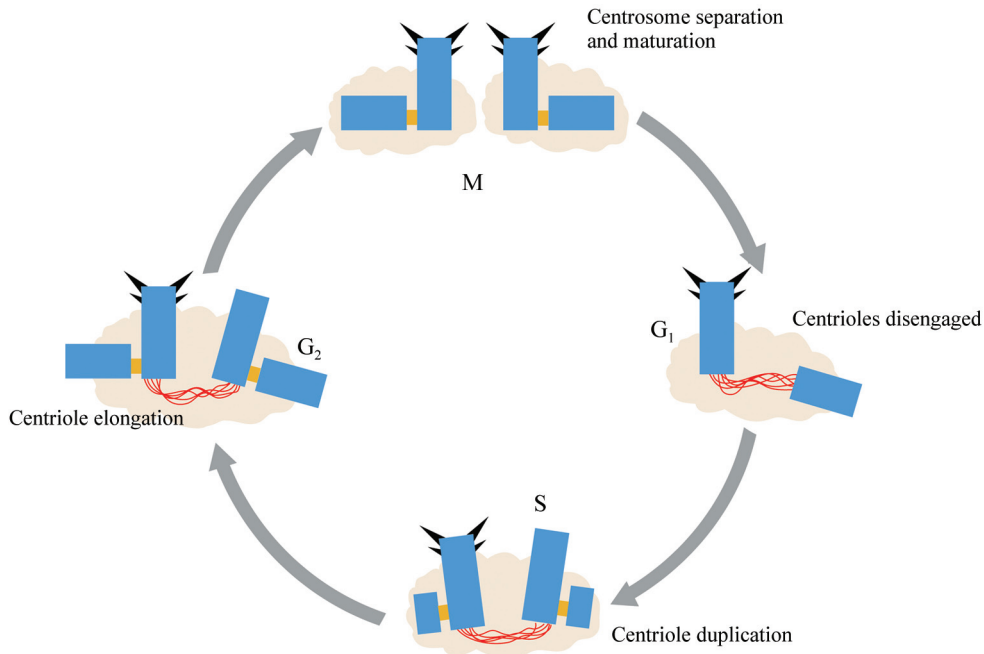
## 2 中心体的复制过程

根据中心体在细胞周期中的形态变化, 中心体复制周期可被分为四个过程<sup>[15]</sup>(图2): 中心粒解离(即母子中心粒垂直定位解除); 中心粒复制(包括中心粒复制的起始及延伸); 中心体成熟; 中心体分离。

虽然中心体周期的每个过程在十多年前就已经被描述清楚, 但对其分子机制及调控过程仍然知之甚少。

### 2.1 中心粒复制的起始

中心粒复制起始于S期, 在每个母中心粒一侧会形成一个新的中心粒, 称为原中心粒。从形态上看,



中心体复制周期可分为四个过程: 中心粒解离、中心粒复制(包括起始及延伸)、中心体成熟和中心体分离。

The centrosome duplication cycle is subdivided into four discrete steps including centriole disengagement, centriole duplication(including initiation and elongation), centrosome maturation, and centrosome separation.

图2 中心体复制周期

Fig.2 The centrosome duplication cycle

原中心粒开始形成的标志是车轮状结构的出现<sup>[16]</sup>。车轮结构定位于原中心粒的底部, 在脊椎动物细胞中该结构在原中心粒组装完成后消失。车轮结构由中心的轮轴和从轮轴发出的九条成辐射状均匀分布的轮辐构成, 轮辐末端是一种可以附着三联体微管的针头状结构。近期的研究发现, 保守的Coil-coiled蛋白SAS-6/Bld12是构成车轮结构中心轮轴的组分, 对于车轮状结构的形成至关重要<sup>[17]</sup>。在敲除SAS-6的线虫细胞中, 大部分中心粒缺失车轮结构的轮轴, 而且有20%的细胞形成含有异常数量(如7、8、10)三联体微管的中心粒<sup>[17]</sup>。此外, SAS-6的X射线晶体衍射学分析结果显示该蛋白质具有自组装特性, 可以在体外形成一个散发出9根辐条的圆环型结构<sup>[18-19]</sup>。除了SAS-6外, 另一个保守蛋白Cep135/Bld10<sup>[20]</sup>则被

发现参与形成外周轮辐和轮辐末端的针头状结构。在四膜虫中敲除Bld10会导致基体完全缺失, 而当转入截短了的Bld10进行补偿时, 发现车轮结构的辐条变短, 中心粒直径变小, 而且组成中心粒的三联体微管常常只有8个, 尽管仍然能够形成9根辐条, 只是其中一根不连接到三联体微管<sup>[21]</sup>。这说明, 中心粒车轮结构的辐条长度即中心粒的直径取决于Bld10。

### 2.2 中心粒的延伸

原中心粒一旦形成, 会在S和G<sub>2</sub>期伸长。如果用药物将哺乳动物细胞停滞在S期, 则原中心粒只能生长到全长的70%。提示G<sub>2</sub>期对于中心粒生长也非常重要<sup>[22]</sup>。中心粒延伸的过程依赖于SAS-4(也称为CPAP或CENPJ)<sup>[23-24]</sup>、POC5<sup>[25]</sup>、Ofd1<sup>[26]</sup>和CP110<sup>[24,27]</sup>等蛋白的参与。SAS-4通过沉积中心粒微管来促进



中心粒生长<sup>[28]</sup>, 而CP110定位于延伸中的中心粒末端, 起着“帽子”的作用, 限制中心粒微管的过度延伸。另一个保守的中心粒蛋白Ofd1也被发现参与调节中心粒延伸, 缺失Ofd1的细胞中母中心粒会变长<sup>[26]</sup>。此外, 在S期的U2OS细胞中过表达人源的POC1, 细胞会形成含有hPOC1和centrin的纤维状结构<sup>[29]</sup>, 提示POC1也可能与中心粒的伸长相关。至于三联体微管是如何延伸的, 为什么到特定长度就不再伸长了? 仍是有待解答的问题。

除了三联体微管的伸长, 中心粒的伸长还包括在中心粒末端intra-luminal结构的装配<sup>[16]</sup>。目前, 对于这些结构和分子组成知道得很少。在哺乳动物细胞中, 中心粒末端的空腔被一堆倾斜的盘状物质填满。在草履虫(*Paramecium*)的中心粒末端空腔中含有螺旋状结构, 而在四膜虫(*Tetrahymena*)中, 可以观察到一个圆柱体电子致密结构。衣藻中心粒的空腔中填满了与三联体微管相连的纤维。虽然它们的结构有所不同, 但是存在一些共同的特点, 例如它们的空腔中都存在centrin。Centrin是钙结合蛋白, 与钙调蛋白相关, 它在所有装配动纤毛的物种基因组中都存在。人源的centrin可以与hPOC5和中心粒组分hSFI1直接结合, 也与CP110存在相互作用<sup>[16]</sup>。

### 2.3 中心粒的成熟

原中心粒在经历有丝分裂后逐渐成熟, 成长为子中心粒。此时, 原中心粒车轮结构中的轮轴消失, HsSAS-6也不再与子中心粒的近端部分结合<sup>[30]</sup>。虽然这样的中心粒在下一轮S期可以作为亲本中心粒起始新中心粒的复制, 但是它还没达到完全成熟。中心粒最终成熟的标志是末端和亚末端附属结构的获得<sup>[31]</sup>。这一过程发生在下一轮的G<sub>2</sub>晚期或者M期早期(如果将细胞一直阻滞在S期时, 子中心粒不会获得附属结构, 说明经历G<sub>2</sub>或M期对于中心粒的成熟是必需的)<sup>[32]</sup>。这样算来, 一个中心粒从新生到完全成熟大概要经历1.5个细胞周期。成熟的中心粒与未成熟的中心粒在结构上的不同导致它们的功能的差异, 首先, 至少在某些细胞中, 成熟的中心粒锚定大部分的中心体微管; 其次, 只有成熟的中心粒才能作为基粒参与纤毛的形成。中心体成熟过程的分子机制还未完全清楚, 在哺乳动物细胞中, 一些蛋白如centrin和hPOC5与子中心粒结合的数量似乎随着细胞周期的进行而增多, 而且中心粒上的centrin和hPOC5都被高度磷酸化, 这种修饰也可能与中心粒

的成熟相关<sup>[16]</sup>。

### 2.4 中心粒间的连接及解除

中心体复制周期过程包含中心粒间两种不同类型连接的形成和解除。第一种称为S-M连接体(S-M linker, SML), 它形成于S期, 将每个新生的原中心粒与其邻近的母中心粒连接起来。这种连接比较紧密, 而且一直持续到细胞分裂末期才解开。这种母子中心粒间紧密连接的解除也被称为中心粒的解离(centriole disengagement)。SML的组成目前还不太清楚。最近, 来自果蝇的实验数据显示, SML发挥作用似乎需要SAS-6-ANA2复合体的参与<sup>[33]</sup>。SML除了为中心粒间提供连接外, 另一个关键作用是为中心粒复制的细胞周期调控相关。有一种假说认为, 只要原中心粒和母中心粒仍然通过SML相互连接, 中心粒再复制就会被抑制。即SML的解除是允许下一轮中心粒复制开始的一个关键步骤<sup>[34]</sup>。中心粒解离依赖于Plk1激酶<sup>[35]</sup>和separase<sup>[36]</sup>, 它们负责在有丝分裂中期向后期转变过程中姐妹染色单体的分离。由于Plk1和separase通常只在有丝分裂期被激活, 因此这个假说(又称许可证模型)为中心粒复制和细胞周期转变的偶联提供了一个很好的解释; 确保了中心粒的解离与染色单体的分离过程协调一致, 有效地消除了多极纺锤体发生的潜在可能性。Cohesin蛋白复合体的调控对中心粒解离也是至关重要的。之前发现该复合体主要参与姐妹染色单体间的连接, 在有丝分裂中期向后期转变的过程中该复合体会被separase切割, 姐妹染色单体得以分离。近几年的研究发现, cohesin的切割对于中心粒的解离也是必需的, 提示cohesin可能是SML的组成成分<sup>[37]</sup>。

第二种类型的连接被称为“G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>栓”(G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub> tether, GGT), 此种连接存在于两个中心粒的近端处, 是一种相对松散的连接, 主要作用是使间期细胞中心体的微管组织能力更加集中。GGT的组装发生在G<sub>1</sub>期, 与SML的解除同时进行或稍后一些。由此推测GGT的装配很可能依赖于中心粒的解离。实时动态观察结果显示两个中心粒的运动通常是协调一致的, 但也会暂时分开很远的距离。GGT的去组装发生在G<sub>2</sub>期。此时, 两个中心体(每个中心体由一对相互连接的中心粒组成)开始分离, 并着手起始纺锤体的组装。现在发现与GGT功能相关的蛋白包括C-Nap1<sup>[38]</sup>、rootletin<sup>[4,39]</sup>、Cep68和Cep215/CDK5RAP2<sup>[40]</sup>等。其中, C-Nap1和rootletin蛋白是GGT

目前已知的主要成员。C-Nap1定位于亲代中心粒近端底部,在有丝分裂M期时会从中心粒上解离下来。将C-Nap1敲低会导致中心体提前分离。Rootletin也是GGT组分中的一员。过表达rootletin会形成纤维状结构。内源的rootletin定位于两母中心粒间的连接处。Rootletin可以与C-Nap1的N端结合,并且敲低rootletin也会导致中心体提前分离。此外,Cep68和Cep215也被报道参与GGT的形成。GGT主要受磷酸激酶Nek2和磷脂酶PP1 $\alpha$ 的调控<sup>[3,41]</sup>。Nek2(NIMA-related kinase 2, NIMA家族成员)是细胞周期性激酶,它的表达促进细胞进入分裂期。PP1 $\alpha$ 介导蛋白的去磷酸化,能抑制Nek2的活性。在进入分裂期前后PP1 $\alpha$ 被CDK1磷酸化失活。在G<sub>2</sub>/M期时,Nek2A的活性增加,而PP1 $\alpha$ 活性降低。Nek2A磷酸化C-Nap1和rootletin,促使它们从中心体上脱离,导致GGT减少,两个中心体间的连接逐渐消除。随后,解除连接的两个中心体各自组装微管,通过驱动蛋白Eg5与分别来自两个中心体的微管相互作用而将它们推到细胞的两极,开始纺锤体微管的组装<sup>[42]</sup>。

### 3 中心体复制的调控

细胞内中心粒数目的稳定是确保细胞分裂正常进行的关键所在。通常认为中心体的复制受两方面的调控:一是每个中心粒在一个细胞周期中只复制一次(细胞周期调控),二是只在母中心粒周围长出一个新的中心粒(数量调控)<sup>[15]</sup>。

#### 3.1 细胞周期调控

中心体复制与DNA复制有一些共同的特征。它们都起始于周期细胞中G<sub>1</sub>/S的转变期,并且它们在每个细胞周期中都有且只复制一次,存在严格的内在机制抑制过度复制<sup>[43]</sup>。DNA复制通过认证机制来抑制DNA过度复制(即只有在S期才复制)。DNA复制认证分子MCM DNA解旋酶(DNA helicase)在有丝分裂末期时结合到DNA复制的起始处,在下次DNA复制条件成熟时,促使DNA双链解开,起始DNA复制。中心体复制是否存在类似的认证事件? Wong和Stearns模仿Rao and Johnson验证DNA复制调控的实验<sup>[44]</sup>,将处于不同细胞周期时段的细胞融合,他们发现中心体复制是可以被外在因素所影响的,例如,S期的细胞质能让G<sub>1</sub>期的中心体提前复制。同时细胞中也存在抑制中心体过度复制的内在机制,比如将G<sub>2</sub>期的中心体置于S期的细胞质中其也不能再次

复制。这并不是由于细胞质的抑制,因为G<sub>2</sub>期细胞与G<sub>1</sub>期细胞融合后G<sub>1</sub>期中心体仍然会提前复制。一旦中心粒在S期复制过,它们在下一个S期之前将不再复制,即使是在一个适合中心粒复制的细胞质环境中(如S期)<sup>[45]</sup>。说明中心体复制也存在一个认证过程。这个认证过程与中心粒复制过程本身是不同的两个过程,中心粒复制过程(原中心粒的装配)在S期发生,而中心粒许可事件推测可能是发生在有丝分裂末期,因为那时CDK活性较低,中心体再复制的条件不成熟。那么,中心体复制的认证事件是什么?它是如何抑制中心粒过度复制的?中心粒的结合(engagement)和解离(disengagement)周期可能为该问题提供一个答案。母子中心粒在有丝分裂末期发生分离,该解离需要蛋白酶separase的活性。Tsou等<sup>[34]</sup>认为中心粒的解离是中心粒复制的前提条件,它促使新中心粒结合位点的暴露,为下一轮复制消除阻碍。事实上,如果将母中心粒侧面的原中心粒用激光去掉后,在母中心粒旁边的位置又能形成一个新的原中心粒<sup>[22]</sup>。但是,目前中心体复制的认证因子仍不清楚。

中心粒复制与DNA复制密切相关。当染色体复制停止时,中心体复制也会随之停止,否则会产生过量的中心体。在不同的物种中,CDK2都被认为是一个促进中心粒和DNA在S期复制的重要激酶(虽然在CDK2敲除的细胞中两个循环依然正常运行,但这可能是由于细胞内存在相应的激酶如CDK4替代了CDK2的功能)<sup>[46-47]</sup>。CDK2的一些底物如nucleophosmin/B23<sup>[48]</sup>、MPS1<sup>[49]</sup>等被报道与中心粒复制相关。Nucleophosmin/B23是一个有多种功能的蛋白,它定位于细胞核核仁和中心体。在G<sub>1</sub>/S期时,nucleophosmin/B23被CDK2/Cyclin E磷酸化,并从中心体上脱落,直到有丝分裂开始后才再重新定位于中心体。抑制CDK2/Cyclin E对nucleophosmin/B23的磷酸化会阻碍中心体复制的起始<sup>[48]</sup>。此外,CDK2的相关周期蛋白Cyclin E除了与CDK2相互作用外,其自身还参与招募DNA复制起始因子(Mcm复合体)到染色质。同时,Cyclin E还可招募Mcm5到中心体上。Mcm5作为Mcm复合体的成员,也参与抑制中心体的过度复制<sup>[50]</sup>。此外,DNA复制调控因子Orc1<sup>[51]</sup>和Geminin<sup>[52]</sup>也被报道参与中心体复制过程,敲除这些蛋白会导致中心体的过度复制,进一步说明DNA和中心体复制的起始可能依赖于相同的调控机制。

细胞检验点理论解释了细胞周期是如何进行及如何应对外界环境压力的。检验点通路有助于阻止DNA过度复制,那么它们是否也能抑制中心体的过度复制? DNA复制检验点是由p53控制的。当细胞中缺乏p53时,过量表达DNA复制认证因子CDT1会使DNA过度复制<sup>[53]</sup>。细胞周期的各个时期p53都定位于中心体上。敲除p53同样会引起中心体复制的失调<sup>[54]</sup>。研究表明, p53是通过调控参与中心体复制的两个基因p21和Gadd45<sup>[55]</sup>的表达从而对中心体的复制进行调控的。p53的表达量增加可使p21的表达水平升高,并通过p21抑制CDK2/cyclin E的活性,从而抑制中心体的过度复制<sup>[56]</sup>。而在p53失活的情况下,CDK2被激活,从而导致中心体过度扩增,说明这一检验点同样与中心体的复制相关。

### 3.2 数量控制,控制中心粒的成核

正常情况下,每个母中心粒在一个细胞周期内只能复制出一个子中心粒,表明在中心体复制过程中存在一个调控中心粒组装成核的机制。Plk4被认为是中心粒数量控制的一个主要调控者。Plk4又称为SAK,是Polo激酶家族成员之一。其蛋白表达量在G<sub>1</sub>期和G<sub>0</sub>期相对较低,而当中心粒复制起始时逐渐升高,到M期时到达顶峰。Plk4在中心体复制过程中始终定位于中心体,并且对于新中心粒的组装至关重要。在缺失Plk4的细胞中,原中心粒不能进行装配。而过表达Plk4会导致每个母中心粒周边同时形成多个原中心粒<sup>[57]</sup>。虽然还有一些激酶影响中心粒的复制,但目前只有Plk4在每个亲本中心粒周边形成原中心粒过程中存在剂量效应。因此,Plk4被认为是原中心粒装配的主要调控者。在哺乳动物和果蝇细胞中,Plk4可以与泛素连接酶复合体(ubiquitin ligase complex) SCF Slimb/ $\beta$ -TrCP结合,并且随后被其降解<sup>[58-59]</sup>。此外,Plk4可以自磷酸化增强其与Slimb/ $\beta$ -TrCP的结合,促进它的降解速率<sup>[60]</sup>。目前,还不清楚Plk4在中心体定位怎样影响它自身的稳定性。与Plk4类似,过表达SAS-6、CPAP/SAS-4、或者SAS-5/Ana2也会导致中心粒的过度复制。SAS-6和CPAP蛋白的表达量从有丝分裂结束到G<sub>1</sub>期一直较低。这很可能是通过与APC<sup>Cdh1</sup>(另一个泛素连接酶复合体)相互作用所致<sup>[28,30]</sup>。在线虫细胞中,Plk4的同源蛋白ZYG1可以磷酸化SAS-6,并将其招募至中心体处<sup>[18]</sup>。但在哺乳动物中,目前还不知道hSAS-6是否是Plk4的一个直接底物。最近一项研究发现,SAS-6是SCF-

FBXW5 E3泛素连接酶的底物,而F-box蛋白FBXW5又是Plk4的一个底物。Plk4通过磷酸化FBXW5维持SAS-6的稳定性,从而推动中心粒复制的起始<sup>[61]</sup>。

一些细胞(如卵细胞)中没有中心体,它们的中心体在随后胚胎发育过程中产生<sup>[62]</sup>。破坏或去除体细胞的中心体后,细胞还会产生新的中心体。在这些细胞中,中心体的产生是从无到有的,没有预先存在的中心粒作模板。因此,母中心粒对于新中心粒的形成很可能并不是一个严格必需的条件。但正常细胞通常都会采用“经典”途径(即依赖现有中心粒为模板)生成新中心粒,而不用*de novo*装配途径。在衣藻中只有在内源的中心粒缺少的情况下,*de novo*装配途径才会变得活跃。在HeLa细胞中,当所有内源中心粒被激光破坏后,虽然细胞可以从无到有途径生成中心粒,但是只要有一个内源的中心粒存在就会抑制多余中心粒的装配<sup>[63]</sup>。为什么细胞会优先选择“经典”装配途径呢?最近的研究发现,“经典”装配途径与*de novo*装配途径都需要如Sak/Plk4、SAS-6或SAS-4/CPAP等中心粒装配的关键因子参与<sup>[64-65]</sup>,提示这两种装配途径所介导的中心粒装配过程可能类似,只是装配的速率不同。有一种观点认为,预先存在的中心粒是通过捕获和聚集中心粒装配蛋白对中心粒复制施加空间上的调控。中心粒可以在其近端招募和组织云雾状的PCM,而PCM对于中心粒的形成十分重要,一些中心粒装配的关键蛋白会定位在PCM上。在哺乳动物细胞中过表达PCM蛋白Pericentrin时,围绕在母中心粒周围的PCM增大,导致在母中心粒周围形成过量的子中心粒<sup>[22,66]</sup>。值得注意的是,Pericentrin本身并不直接参与子中心粒的形成,敲除Pericentrin也并不抑制中心粒的复制。因此,很可能是由于PCM增大而导致过量中心粒的形成。在有中心粒存在的情况下,大量的PCM都会被募集到中心粒周围,从而抑制胞质中的*de novo*装配途径。同样的道理,一个母中心粒周围可能会生成很多原中心粒的“种子”,但是由于装配因子是有限的,最终只有一个能“发芽”,形成新中心粒。

## 4 中心体异常与疾病

中心体数量或结构异常是导致纺锤体组装出错的主要原因之一。而中心体异常与癌症的发生有着密切的联系。在前列腺癌、头颈部鳞状细胞癌、膀胱癌和宫颈癌等多种恶性肿瘤的细胞中都存在中心



体的数目或结构方面的异常<sup>[67-68]</sup>; 在一些乳腺癌发生的早期, 中心体异常就已经出现, 说明中心体异常可能与癌症恶化过程相关<sup>[68-69]</sup>。对于中心体异常导致细胞癌变的机制, Boveri在1914年提出一个很有影响的假说, 认为中心体异常会影响纺锤体的装配和细胞分裂, 导致遗传物质分离出现差错, 形成非整倍体细胞和多倍体细胞, 从而诱导肿瘤的发生。最近的研究文献显示, 在有丝分裂过程中, 过量的中心体会在纺锤体两极成簇。虽然细胞仍按两极分裂方式分裂, 但会促使染色体着丝粒和微管之间附着出现错误, 导致染色体滞后和非整倍的形成<sup>[70]</sup>。这些研究说明, 中心体数量过多与染色体不稳定之间存在高度的相关性。虽然染色体数目的不稳定是癌症最重要的特征之一, 但是非整倍体在多大程度上会引发癌症仍然存在争议。小鼠实验表明, 仅仅产生带有非整倍体染色体的细胞不足以引起肿瘤, 甚至在某些情况下, 染色体数目的不稳定反而会抑制肝部肿瘤的发生, 影响化学诱导小鼠肿瘤的发生率<sup>[71]</sup>。

近年来, 在果蝇体内进行的同种异体移植实验为中心体异常诱导肿瘤发生的机制提供了另一种不同的观点。Basto等<sup>[72]</sup>的实验发现, 将转入Plk4/SAK基因的果蝇幼虫脑组织移植到正常成年果蝇的腹部后, 过表达Plk4/SAK的细胞能扩散到果蝇的整个腹部, 并侵入到身体各个器官, 导致宿主死亡。过表达Plk4/SAK会导致中心体过度复制, 使得转基因果蝇细胞含有过多的中心粒。但与预期不同的是, 中心粒的过度复制并没有明显造成果蝇基因组不稳定, 含有过量中心体的转基因果蝇仍然能活下来, 具有生殖能力, 并且能维持稳定的二倍体很多世代。该研究发现中心粒过多会干扰神经干细胞的不对称分裂, 使得约10%的神经干细胞最终进行对称分裂, 而这种对称分裂会导致神经干细胞的大量增殖, 从而引起肿瘤发生。在另一项独立的研究中, 作者将一些重要的中心体蛋白(如Aurora A、Plk4和DSAS-4等)分别进行突变, 造成中心体缺陷(甚至中心体完全缺失), 然后将含有突变的果蝇幼虫脑组织移植到正常果蝇腹部, 同样也造成肿瘤的产生<sup>[73]</sup>。这些实验表明, 在某些情况下, 中心体异常导致肿瘤产生的原因是通过干扰干细胞的不对称分裂, 而不是引起基因组的不稳定。中心体有着多样的功能, 在细胞迁移、细胞极性、细胞分裂和细胞信号传递等方面都发挥着作用, 这些过程都可能影响肿瘤的发生。近期有研

究发现, 在胰腺癌细胞中纤毛组装被抑制, 而纤毛的发生与中心体息息相关<sup>[74]</sup>。此外, 中心体可能通过调节胞内微管动态变化来影响细胞的形态、极性和迁移, 而细胞的这些性质可能决定着肿瘤组织的结构及迁移的偏好<sup>[75]</sup>。因此, 中心体异常在癌症发生的其他方面所扮演的角色也值得重视。

除癌症以外, 中心体异常还与一些发育方面的疾病相关。遗传学分析发现, 中心体相关蛋白CPAP/HsSAS-4、Cep215/Cdk5Rap2、ASPM和STIL/SIL等基因的突变会导致原发性常染色体隐性小头畸形症(primary autosomal recessive microcephaly, MCPH)。这是一种罕见的遗传性疾病, 患病个体的脑虽然在结构上没有明显异常, 但要比正常人的小很多, 而且MCPH患者通常存在轻微到中度的智障<sup>[76]</sup>。这些基因都与中心体功能相关<sup>[77]</sup>。其中, CPAP/HsSAS-4为中心体复制所必需; STIL/SIL与SAS-6结合参与原中心粒的组装起始; 而Cep215/Cdk5Rap2和ASPM参与中心体的成熟和纺锤体形成过程。这些蛋白的突变在不同程度上都会导致中心体异常。为什么编码这些中心体蛋白的基因发生突变会导致人脑如此特殊的发育缺陷? 一种可能的解释是中心体异常影响了神经干细胞的分裂, 人类神经前体细胞在正常的脑发育过程中需要进行不对称分裂, 而这种不对称分裂对于中心体异常特别敏感, 在果蝇实验中发现中心体异常会明显阻碍果蝇幼虫的神经前体细胞的不对称分裂, 使得神经前体细胞数量下降。虽然这个观点引人注目, 但是人脑的发育过程要比果蝇的复杂得多, 这方面还需要更多的实验证据来证实。最近, Pericentrin也被报道与两种发育异常疾病相关<sup>[78]</sup>, 它的突变会造成II型原始侏儒症(Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II, MODPII)和塞克尔综合征(Seckel syndrome)。这两种疾病都属于原发性侏儒症, 具有相似的病理特征: 严重的比例匀称的身材短小, 宫内发育迟缓和小头畸形。Pericentrin突变导致这两种疾病的原因尚不清楚。在一些塞克尔综合征患者的细胞中发现, ATR依赖的DNA检验点信号通路存在异常<sup>[79]</sup>。通常在DNA损伤的情况下, ATR激酶会被激活, 磷酸化Chk1而使其与Pericentrin结合, 定位到中心体上, 抑制cyclinB/CDK1活性, 阻止细胞进入分裂期。而Pericentrin缺失使Chk1(ATR信号通路成员)不能定位到中心体上, 导致细胞在G<sub>2</sub>期到M期转变过程中DNA损伤检验点信号通路异

常, 细胞过早进入有丝分裂, 最终引起细胞有丝分裂停滞或细胞死亡。这也与MODP11患者细胞数目急剧下降的现象相符合。

## 5 总结与展望

中心体是动物细胞内一个非常重要的细胞器, 参与微管网络结构的组织、纺锤体的组装和纤毛发生等一系列生物过程。中心体异常不仅与肿瘤的发生密切相关, 并且还会导致一些发育方面的疾病。阐明中心体复制及其调控的分子机制将有助于更深入了解产生中心体结构异常的原因, 并且对于一些相关疾病的诊断和治疗也有一定意义。在过去的十几年里, 随着分子生物学等技术的发展, 对于中心体的了解越来越多, 一些与中心粒复制的关键蛋白分子如SAS-6、SAS-4/CPAP、Bld10p/Cep135和Plk4/SAK等先后被鉴定和研究, 使得我们对中心粒装配的调控及起始步骤, 特别是中心粒形成九组辐射对称结构的分子机制逐渐呈现出比较清晰的画面。最近, 通过蛋白质组学和高通量RNAi干涉筛选, 大量与中心体复制相关的新蛋白得以鉴定, 如MOZART2<sup>[80]</sup>、Cep120<sup>[81]</sup>和SPICE<sup>[82]</sup>等。对于这些新中心体蛋白的结构和功能的研究将帮助我们进一步了解整个中心粒复制和调控的分子机制。

### 参考文献 (References)

- 1 Delattre M, Gonczy P. The arithmetic of centrosome biogenesis. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt 9): 1619-30.
- 2 Muller H, Fogeron ML, Lehmann V, Lehrach H, Lange BM. A centrosome-independent role for gamma-TuRC proteins in the spindle assembly checkpoint. *Science* 2006; 314(5799): 654-7.
- 3 Fry AM, Mayor T, Meraldi P, Stierhof YD, Tanaka K, Nigg EA. C-Nap1, a novel centrosomal coiled-coil protein and candidate substrate of the cell cycle-regulated protein kinase Nek2. *J Cell Biol* 1998; 141(7): 1563-74.
- 4 Bahe S, Stierhof YD, Wilkinson CJ, Leiss F, Nigg EA. Rootletin forms centriole-associated filaments and functions in centrosome cohesion. *J Cell Biol* 2005; 171(1): 27-33.
- 5 Guertin DA, Chang L, Irshad F, Gould KL, McCollum D. The role of the sid1p kinase and cdc14p in regulating the onset of cytokinesis in fission yeast. *EMBO J* 2000; 19(8): 1803-15.
- 6 Mogensen MM, Malik A, Piel M, Bouckson-Castaing V, Bornens M. Microtubule minus-end anchorage at centrosomal and non-centrosomal sites: the role of ninein. *J Cell Sci* 2000; 113(Pt 17): 3013-23.
- 7 Zimmerman WC, Sillibourne J, Rosa J, Doxsey SJ. Mitosis-specific anchoring of gamma tubulin complexes by pericentriol controls spindle organization and mitotic entry. *Mol Biol Cell* 2004; 15(8): 3642-57.
- 8 Nakagawa Y, Yamane Y, Okanou T, Tsukita S, Tsukita S. Outer dense fiber 2 is a widespread centrosome scaffold component preferentially associated with mother centrioles: its identification from isolated centrosomes. *Mol Biol Cell* 2001; 12(6): 1687-97.
- 9 Andersen JS, Wilkinson CJ, Mayor T, Mortensen P, Nigg EA, Mann M. Proteomic characterization of the human centrosome by protein correlation profiling. *Nature* 2003; 426(6966): 570-4.
- 10 Merdes A, Ramyar K, Vechio JD, Cleveland DW. A complex of NuMA and cytoplasmic dynein is essential for mitotic spindle assembly. *Cell* 1996; 87(3): 447-58.
- 11 Garrett S, Auer K, Compton DA, Kapoor TM. hTPX2 is required for normal spindle morphology and centrosome integrity during vertebrate cell division. *Curr Biol* 2002; 12(23): 2055-9.
- 12 Wu Q, He R, Zhou H, Yu A, Zhang B, Teng J, *et al.* Cep57, a NEDD1-binding pericentriolar material component, is essential for spindle pole integrity. *Cell Res* 2012; 22(9): 1390-401.
- 13 Dichtenberg JB, Zimmerman W, Sparks CA, Young A, Vidair C, Zheng Y, *et al.* Pericentriol and gamma-tubulin form a protein complex and are organized into a novel lattice at the centrosome. *J Cell Biol* 1998; 141(1): 163-74.
- 14 Takahashi M, Yamagiwa A, Nishimura T, Mukai H, Ono Y. Centrosomal proteins CG-NAP and kendrin provide microtubule nucleation sites by anchoring gamma-tubulin ring complex. *Mol Biol Cell* 2002; 13(9): 3235-45.
- 15 Nigg EA. Centrosome duplication: of rules and licenses. *Trends Cell Biol* 2007; 17(5): 215-21.
- 16 Azimzadeh J, Marshall WF. Building the centriole. *Curr Biol* 2010; 20(18): R816-25.
- 17 Nakazawa Y, Hiraki M, Kamiya R, Hirono M. SAS-6 is a cartwheel protein that establishes the 9-fold symmetry of the centriole. *Curr Biol* 2007; 17(24): 2169-74.
- 18 Kitagawa D, Busso C, Fluckiger I, Gonczy P. Phosphorylation of SAS-6 by ZYG-1 is critical for centriole formation in *C. elegans* embryos. *Dev Cell* 2009; 17(6): 900-7.
- 19 van Breugel M, Hirono M, Andreeva A, Yanagisawa HA, Yamaguchi S, Nakazawa Y, *et al.* Structures of SAS-6 suggest its organization in centrioles. *Science* 2011; 331(6021): 1196-9.
- 20 Matsuura K, Lefebvre PA, Kamiya R, Hirono M. Bld10p, a novel protein essential for basal body assembly in *Chlamydomonas*: localization to the cartwheel, the first ninefold symmetrical structure appearing during assembly. *J Cell Biol* 2004; 165(5): 663-71.
- 21 Hiraki M, Nakazawa Y, Kamiya R, Hirono M. Bld10p constitutes the cartwheel-spoke tip and stabilizes the 9-fold symmetry of the centriole. *Curr Biol* 2007; 17(20): 1778-83.
- 22 Loncarek J, Hergert P, Magidson V, Khodjakov A. Control of daughter centriole formation by the pericentriolar material. *Nat Cell Biol* 2008; 10(3): 322-8.
- 23 Kohlmaier G, Loncarek J, Meng X, McEwen BF, Mogensen MM, Spektor A, *et al.* Overly long centrioles and defective cell division upon excess of the SAS-4-related protein CPAP. *Curr Biol* 2009; 19(12): 1012-8.
- 24 Schmidt TI, Kleylein-Sohn J, Westendorf J, Le Clech M, Lavoie SB, Stierhof YD, *et al.* Control of centriole length by CPAP and CP110. *Curr Biol* 2009; 19(12): 1005-11.
- 25 Azimzadeh J, Hergert P, Delouvee A, Euteneuer U, Formstecher E, Khodjakov A, *et al.* hPOC5 is a centrin-binding protein required for assembly of full-length centrioles. *J Cell Biol* 2009; 185(1): 101-14.



- 26 Singla V, Romaguera-Ros M, Garcia-Verdugo JM, Reiter JF. Odf1, a human disease gene, regulates the length and distal structure of centrioles. *Dev Cell* 2010; 18(3): 410-24.
- 27 Spektor A, Tsang WY, Khoo D, Dynlacht BD. Cep97 and CP110 suppress a cilia assembly program. *Cell* 2007; 130(4): 678-90.
- 28 Tang CJ, Fu RH, Wu KS, Hsu WB, Tang TK. CPAP is a cell-cycle regulated protein that controls centriole length. *Nat Cell Biol* 2009; 11(7): 825-31.
- 29 Keller LC, Geimer S, Romijn E, Yates J 3rd, Zamora I, Marshall WF. Molecular architecture of the centriole proteome: the conserved WD40 domain protein POC1 is required for centriole duplication and length control. *Mol Biol Cell* 2009; 20(4): 1150-66.
- 30 Strnad P, Leidel S, Vinogradova T, Euteneuer U, Khodjakov A, Gonczy P. Regulated HsSAS-6 levels ensure formation of a single procentriole per centriole during the centrosome duplication cycle. *Dev Cell* 2007; 13(2): 203-13.
- 31 Nigg EA, Raff JW. Centrioles, centrosomes, and cilia in health and disease. *Cell* 2009; 139(4): 663-78.
- 32 Guarguaglini G, Duncan PI, Stierhof YD, Holmstrom T, Duenning S, Nigg EA. The forkhead-associated domain protein Cep170 interacts with Polo-like kinase 1 and serves as a marker for mature centrioles. *Mol Biol Cell* 2005; 16(3): 1095-107.
- 33 Stevens NR, Roque H, Raff JW. DSas-6 and Ana2 coassemble into tubules to promote centriole duplication and engagement. *Dev Cell* 2010; 19(6): 913-9.
- 34 Tsou MF, Stearns T. Mechanism limiting centrosome duplication to once per cell cycle. *Nature* 2006; 442(7105): 947-51.
- 35 Tsou MF, Wang WJ, George KA, Uryu K, Stearns T, Jallepalli PV. Polo kinase and separase regulate the mitotic licensing of centriole duplication in human cells. *Dev Cell* 2009; 17(3): 344-54.
- 36 Uhlmann F, Wernic D, Poupart MA, Koonin EV, Nasmyth K. Cleavage of cohesin by the CD clan protease separin triggers anaphase in yeast. *Cell* 2000; 103(3): 375-86.
- 37 Schockel L, Mockel M, Mayer B, Boos D, Stemmann O. Cleavage of cohesin rings coordinates the separation of centrioles and chromatids. *Nat Cell Biol* 2011; 13(8): 966-72.
- 38 Mayor T, Stierhof YD, Tanaka K, Fry AM, Nigg EA. The centrosomal protein C-Nap1 is required for cell cycle-regulated centrosome cohesion. *J Cell Biol* 2000; 151(4): 837-46.
- 39 Yang J, Adamian M, Li T. Rootletin interacts with C-Nap1 and may function as a physical linker between the pair of centrioles/basal bodies in cells. *Mol Biol Cell* 2006; 17(2): 1033-40.
- 40 Graser S, Stierhof YD, Nigg EA. Cep68 and Cep215(Cdk5rap2) are required for centrosome cohesion. *J Cell Sci* 2007; 120(Pt 24): 4321-31.
- 41 Helps NR, Luo X, Barker HM, Cohen PT. NIMA-related kinase 2(Nek2), a cell-cycle-regulated protein kinase localized to centrosomes, is complexed to protein phosphatase 1. *Biochem J* 2000; 349(Pt 2): 509-18.
- 42 Bertran MT, Sdelci S, Regue L, Avruch J, Caelles C, Roig J. Nek9 is a Plk1-activated kinase that controls early centrosome separation through Nek6/7 and Eg5. *EMBO J* 2011; 30(13): 2634-47.
- 43 Hatch E, Stearns T. The life cycle of centrioles. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2010; 75: 425-31.
- 44 Rao PN, Johnson RT. Mammalian cell fusion: Studies on the regulation of DNA synthesis and mitosis. *Nature* 1970; 225(5228): 159-64.
- 45 Wong C, Stearns T. Centrosome number is controlled by a centrosome-intrinsic block to reduplication. *Nat Cell Biol* 2003; 5(6): 539-44.
- 46 Meraldi P, Lukas J, Fry AM, Bartek J, Nigg EA. Centrosome duplication in mammalian somatic cells requires E2F and Cdk2-cyclin A. *Nat Cell Biol* 1999; 1(2): 88-93.
- 47 Matsumoto Y, Hayashi K, Nishida E. Cyclin-dependent kinase 2(Cdk2) is required for centrosome duplication in mammalian cells. *Curr Biol* 1999; 9(8): 429-32.
- 48 Shinmura K, Tarapore P, Tokuyama Y, George KR, Fukasawa K. Characterization of centrosomal association of nucleophosmin/B23 linked to Crm1 activity. *FEBS Lett* 2005; 579(29): 6621-34.
- 49 Fisk HA, Mattison CP, Winey M. Human Mps1 protein kinase is required for centrosome duplication and normal mitotic progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(25): 14875-80.
- 50 Ferguson RL, Maller JL. Cyclin E-dependent localization of MCM5 regulates centrosome duplication. *J Cell Sci* 2008; 121(Pt 19): 3224-32.
- 51 Hemerly AS, Prasanth SG, Siddiqui K, Stillman B. Orc1 controls centriole and centrosome copy number in human cells. *Science* 2009; 323(5915): 789-93.
- 52 Tachibana KE, Gonzalez MA, Guarguaglini G, Nigg EA, Laskey RA. Depletion of licensing inhibitor geminin causes centrosome overduplication and mitotic defects. *EMBO Rep* 2005; 6(11): 1052-7.
- 53 Vaziri C, Saxena S, Jeon Y, Lee C, Murata K, Machida Y, *et al.* A p53-dependent checkpoint pathway prevents rereplication. *Mol Cell* 2003; 11(4): 997-1008.
- 54 Tarapore P, Fukasawa K. Loss of p53 and centrosome hyperamplification. *Oncogene* 2002; 21(40): 6234-40.
- 55 Wang XW, Zhan Q, Coursen JD, Khan MA, Kontny HU, Yu L, *et al.* GADD45 induction of a G<sub>2</sub>/M cell cycle checkpoint. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(7): 3706-11.
- 56 Fukasawa K. Oncogenes and tumour suppressors take on centrosomes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(12): 911-24.
- 57 Habedanck R, Stierhof YD, Wilkinson CJ, Nigg EA. The Polo kinase Plk4 functions in centriole duplication. *Nat Cell Biol* 2005; 7(11): 1140-6.
- 58 Holland AJ, Lan W, Niessen S, Hoover H, Cleveland DW. Polo-like kinase 4 kinase activity limits centrosome overduplication by autoregulating its own stability. *J Cell Biol* 2010; 188(2): 191-8.
- 59 Cunha-Ferreira I, Rodrigues-Martins A, Bento I, Riparbelli M, Zhang W, Laue E, *et al.* The SCF/Slimb ubiquitin ligase limits centrosome amplification through degradation of SAK/PLK4. *Curr Biol* 2009; 19(1): 43-9.
- 60 Sillibourne JE, Tack F, Vloemans N, Boeckx A, Thambirajah S, Bonnet P, *et al.* Autophosphorylation of polo-like kinase 4 and its role in centriole duplication. *Mol Biol Cell* 2009; 21(4): 547-61.
- 61 Puklowski A, Homsy Y, Keller D, May M, Chauhan S, Kossatz U, *et al.* The SCF-FBXW5 E3-ubiquitin ligase is regulated by PLK4 and targets HsSAS-6 to control centrosome duplication. *Nat Cell Biol* 2011; 13(8): 1004-9.
- 62 Manandhar G, Schatten H, Sutovsky P. Centrosome reduction during gametogenesis and its significance. *Biol Reprod* 2005; 72(1): 2-13.

- 63 Uetake Y, Loncarek J, Nordberg JJ, English CN, La Terra S, Khodjakov A, *et al.* Cell cycle progression and *de novo* centriole assembly after centrosomal removal in untransformed human cells. *J Cell Biol* 2007; 176(2): 173-82.
- 64 Vladar EK, Stearns T. Molecular characterization of centriole assembly in ciliated epithelial cells. *J Cell Biol* 2007; 178(1): 31-42.
- 65 Rodrigues-Martins A, Riparbelli M, Callaini G, Glover DM, Bettencourt-Dias M. Revisiting the role of the mother centriole in centriole biogenesis. *Science* 2007; 316(5827): 1046-50.
- 66 Young A, Dichtenberg JB, Purohit A, Tuft R, Doherty SJ. Cytoplasmic dynein-mediated assembly of pericentrin and gamma tubulin onto centrosomes. *Mol Biol Cell* 2000; 11(6): 2047-56.
- 67 D'Assoro AB, Barrett SL, Folk C, Negron VC, Boeneman K, Busby R, *et al.* Amplified centrosomes in breast cancer: A potential indicator of tumor aggressiveness. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 75(1): 25-34.
- 68 Pihan GA, Wallace J, Zhou Y, Doherty SJ. Centrosome abnormalities and chromosome instability occur together in pre-invasive carcinomas. *Cancer Res* 2003; 63(6): 1398-404.
- 69 Lingle WL, Lutz WH, Ingle JN, Maihle NJ, Salisbury JL. Centrosome hypertrophy in human breast tumors: Implications for genomic stability and cell polarity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(6): 2950-5.
- 70 Pellman J, Lyon RC, Sheikh F. Extracellular matrix remodeling in atrial fibrosis: Mechanisms and implications in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 48(3): 461-7.
- 71 Williams BR, Prabhu VR, Hunter KE, Glazier CM, Whittaker CA, Housman DE, *et al.* Aneuploidy affects proliferation and spontaneous immortalization in mammalian cells. *Science* 2008; 322(5902): 703-9.
- 72 Basto R, Brunk K, Vinadogrova T, Peel N, Franz A, Khodjakov A, *et al.* Centrosome amplification can initiate tumorigenesis in flies. *Cell* 2008; 133(6): 1032-42.
- 73 Castellanos E, Dominguez P, Gonzalez C. Centrosome dysfunction in *Drosophila* neural stem cells causes tumors that are not due to genome instability. *Curr Biol* 2008; 18(16): 1209-14.
- 74 Seeley ES, Carriere C, Goetze T, Longnecker DS, Korc M. Pancreatic cancer and precursor pancreatic intraepithelial neoplasia lesions are devoid of primary cilia. *Cancer Res* 2009; 69(2): 422-30.
- 75 Bettencourt-Dias M, Hildebrandt F, Pellman D, Woods G, Godinho SA. Centrosomes and cilia in human disease. *Trends Genet* 2011; 27(8): 307-15.
- 76 Bond J, Woods CG. Cytoskeletal genes regulating brain size. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18(1): 95-101.
- 77 Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: Do all roads lead to Rome? *Trends Genet* 2009; 25(11): 501-10.
- 78 Delaval B, Doherty SJ. Pericentrin in cellular function and disease. *J Cell Biol* 2009; 188(2): 181-90.
- 79 Griffith E, Walker S, Martin CA, Vagnarelli P, Stiff T, Vernay B, *et al.* Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling. *Nat Genet* 2008; 40(2): 232-6.
- 80 Teixeira-Travesa N, Villen J, Lacasa C, Bertran MT, Archinti M, Gygi SP, *et al.* The gammaTuRC revisited: A comparative analysis of interphase and mitotic human gammaTuRC redefines the set of core components and identifies the novel subunit GCP8. *Mol Biol Cell*; 21(22): 3963-72.
- 81 Mahjoub MR, Xie Z, Stearns T. Cep120 is asymmetrically localized to the daughter centriole and is essential for centriole assembly. *J Cell Biol* 2010; 191(2): 331-46.
- 82 Archinti M, Lacasa C, Teixeira-Travesa N, Luders J. SPICE-a previously uncharacterized protein required for centriole duplication and mitotic chromosome congression. *J Cell Sci* 2010; 123(Pt 18): 3039-46.

## Centrosome Duplication and Regulation

He Runsheng, Teng Junlin, Chen Jianguo\*

(College of Life Sciences, Peking University, Beijing 100871, China)

**Abstract** Centrosome is the major microtubule-organizing center (MTOC) in animal cells. Besides, centrosome also involved in cell motility, cilia biogenesis and spindle assembly. Abnormalities of centrosome not only contribute to tumor formation, but also cause some other human disease. Here we summarize recent advances of centrosome duplication process and its molecular mechanism of regulation; we also discussed the connection between centrosome and human disease. Those information may provide some cues for diagnosis and treatment of some human disease.

**Key words** centrosome; centriole duplication; pericentriolar material(PCM); tumor

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30971433, No.31171283)

\*Corresponding author. Tel: 86-10-62755786, E-mail: chenjj@pku.edu.cn