

УДК 575.16:951.3595.773.4

## АСИММЕТРИЧНОЕ ДЕЛЕНИЕ КЛЕТОК В МОРФОГЕНЕЗЕ МАКРОХЕТ *Drosophila melanogaster*<sup>1</sup>

© 2011 г. Т. А. Бухарина<sup>1</sup>, Д. П. Фурман<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Учреждение Российской академии наук Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, 630090 Новосибирск, пр. Лаврентьева, д. 10

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет, 630090 Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2

E-mail: bukharina@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 28.12.09 г.

Окончательный вариант получен 15.04.10 г.

Асимметричное деление клеток (АДК) является основным процессом, создающим разнообразие клеток у многоклеточных организмов. В результате асимметричного деления дочерние клетки приобретают отличия от родительской клетки и друг от друга по своим способностям к дифференцировке и специализации в определенном направлении. Этот тип деления встречается у широкого круга живых организмов от бактерий до позвоночных. Показано, что молекулярно-генетические механизмы контроля АДК эволюционно консервативны. Белки, участвующие в процессе АДК у разных видов животных, имеют высокую степень гомологии.

В качестве модельной системы для изучения механизмов генетического контроля асимметричного деления широко используются сенсорные органы – щетинки (макрохеты) дрозофилы. Щетинки, упорядоченным образом расположенные на голове и теле мухи, играют роль механорецепторов. Каждый из них состоит из 4-х специализированных клеток – потомков единственной родительской клетки сенсорного органа (РКСО), которая обособляется из эктодермальных клеток крылового имагинального диска на стадии личинки позднего третьего возраста. Основой дифференцировки и последующей специализации дочерних клеток РКСО является процесс асимметричного деления.

В обзоре систематизированы экспериментальные данные о генах и их продуктах, контролирующих асимметричные деления РКСО и дочерних клеток, а также специализацию последних. Рассмотрены основные механизмы, детерминирующие время вступления клетки в асимметричный митоз и обеспечивающие структурные характеристики процесса асимметричного деления – полярное распределение белковых детерминант Numb и Neuralized, ориентацию веретена деления относительно этих детерминант и неравную сегрегацию детерминант по дочерним клеткам, определяющую направление их развития.

**Ключевые слова:** асимметричное деление, родительская клетка сенсорного органа, гены-селекторы, сигнальные пути, макрохеты, дрозофила.

### ВВЕДЕНИЕ

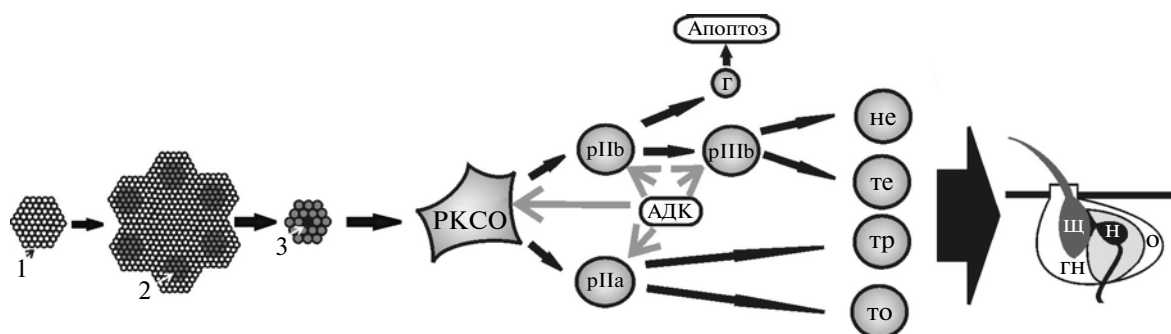
Проблема асимметричного деления клеток (АДК) занимает в биологии одно из центральных мест, поскольку этот процесс, с одной стороны, создает возможность самоподдержания и самообновления клеточных популяций и, с другой стороны, определяет возможность структурно-функциональной дифференцировки и специализации клеток.

Стратегически дифференцировка клеток может достигаться двумя путями: либо различным направлением развития изначально тождественных дочер-

них клеток, возникших при делении исходной клетки, либо через появление дочерних клеток, уже наделенных изначально различными потенциями к дифференцировке в определенном направлении. Первый путь реализуется при дальнейшем воздействии на дочерние клетки внешних стимулов различного происхождения, тогда как второй связан с процессом асимметричного деления родительской клетки.

Необходимыми и достаточными условиями асимметричного деления являются поляризация родительской клетки по распределению определенных белковых детерминант и строгое позиционирование веретена деления вдоль оси поляризации клетки, что ведет к неравной сегрегации по дочерним клеткам компонентов, детерминирующих их дальнейшую судьбу.

<sup>1</sup> Работа выполнена при поддержке Программ РАН 15 и 22.8, программы СО РАН “Геномика, протеомика, биоинформатика: высокотехнологичные исследования молекулярно-биологических и молекулярно-генетических систем и процессов”, Междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН № 119, Госконтракта с ФАНИ № 02.512.11.2332 и гранта НШ-2447.2008.4.



**Рис. 1.** Схема морфогенеза щетиночного органа. 1 — эктодермальные клетки крылового имагинального диска; 2 — пронеиральный кластер (темно-серые); 3 — пронеиральный кластер с клеткой РКСО в центре; pIIa, pIIb, pIIIb — дочерние клетки, Г — клетка гли, которая впоследствии подвергается апоптозу, не — нейрон, те — текоген, тр — трихоген, то — тормоген, щ — щетинковая клетка, гн — гнездовая клетка (цоколь), о — клетка оболочки нерва, н — биполярный нейрон.

Асимметричное деление — процесс эволюционно консервативный и наблюдается у представителей широкого круга таксономических групп как растительного, так и животного царств, отличаясь лишь в деталях (Wodarz, Huttner, 2003; Knoblich, 2008, Abrash, Bergmann, 2009). У многоклеточных организмов оно является базовым при формировании органов и тканей, у одноклеточных позволяет разнообразить типы клеток, обеспечивая оптимизацию существования популяции в целом (Horvitz, Herskowitz, 1992; Betschinger, Knoblich, 2004; Lawler, Brun, 2006; Терских и др., 2007; Abrash, Bergmann, 2009, Thorpe et al., 2009).

С проблемой асимметричного деления тесно смыкается проблема неопластического роста: показано, что неоплазия у многоклеточных связана с нарушениями регуляции АДК (Morrison, Kimble, 2006; Wodarz, Gonzalez, 2006; Caussinus, Hirth, 2007; Терских и др., 2009; Furthauer, Gonzalez-Gaitan, 2009; Yamashita, 2009).

Для исследования механизмов асимметричного деления используют нейробласты и клетки зародышевого пути дрозофилы, эмбриональные клетки *C. elegans*, стволовые клетки человека и других млекопитающих (Horvitz et al., 1983; Seery, Watt, 2000; Jan, Jan, 2001; Shen et al., 2002; Zhang et al., 2003; Rogiers, Jan, 2004; Lechler, Fuchs, 2005; Gaziova, Bhat, 2007). Наряду с этими объектами, адекватной моделью для изучения асимметричного деления служат и компоненты периферической нервной системы дрозофилы — сенсорные органы — щетинки (макрохеты), каждый из которых состоит из четырех специализированных клеток, происходящих из т.н. родительской клетки сенсорного органа (РКСО) путем последовательных асимметричных делений.

В обзоре систематизированы экспериментальные данные об основных генах и их продуктах, участвующих в процессах асимметричного деления РКСО и специализации клеток, формирующих де-

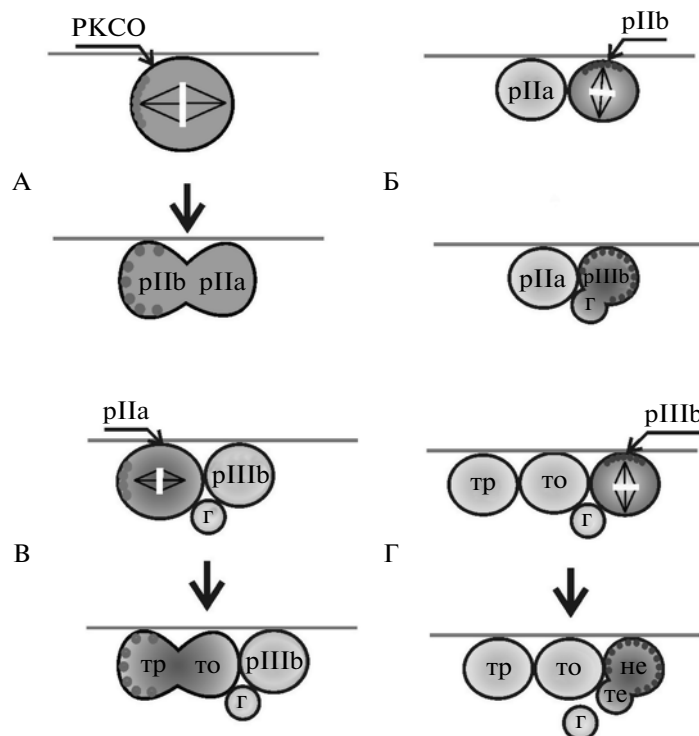
финитивный механорецептор. Рассмотрены условия и механизмы, обеспечивающие правильное протекание последовательных асимметричных митозов и специализацию дочерних клеток: время вступления родительской клетки в деление, поляризация РКСО по локализации белков Numb и Neuralized, позиционирование веретена деления относительно этих детерминант и их сегрегация по дочерним клеткам, участие генов-селекторов.

## МОРФОГЕНЕЗ МАКРОХЕТ: ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Макрохеты как органы периферической нервной системы дрозофилы выполняют функцию механорецепторов. В составе дефинитивного органа различают кутикулярную внешнюю часть, видимую на поверхности тела имаго — это щетинка и цоколь, окружающий ее основание, и скрытые в полости тела собственно нейральные элементы — биполярный нейрон и его оболочку.

Морфогенез макрохет занимает около 55 часов и приходится на стадию позднего личиночного и раннего куколичного возраста дрозофилы (Hartenstein, Posakony, 1989; Huang et al., 1991; Campuzano, Modolell, 1992). Это трехэтапный процесс, в котором участвует несколько десятков генов.

На первом этапе в массе однородных эктодермальных клеток крыловых имагинальных дисков формируются т.н. пронеиральные кластеры — группы из 20–30 клеток. На втором этапе в границах каждого пронеирального кластера определяется единственная клетка, преддетерминированная к развитию механорецептора — РКСО. Заключительный этап составляют три последовательных асимметричных митотических деления РКСО, создающих основу для последующей специализации клеток-потомков (рис. 1).



**Рис. 2.** Два типа АДК в морфогенезе механорецепторов. А, Б — а-р тип; В, Г — а-в тип. Темно-серые и светло-серые точки внутри клеток — белковые детерминанты. Расшифровка сокращений соответствует рис. 1. Горизонтальной линией обозначена плоскость крылового имагинального диска.

В результате последовательных асимметричных митозов из каждой родительской клетки образуются четыре дочерние: трихоген, тормоген, нейрон и текоген. Двумя из них (трихо- и тормогеном) впоследствии формируются кутикулярные части механорецептора. Две другие дают, соответственно, биполярный нейрон и клетку его оболочки — нейральные составляющие механорецептора.

Уже первый асимметричный митоз РКСО предопределяет различные судьбы ее дочерних клеток pIIa и pIIb. В дальнейшем клетка pIIa даст начало трихо- и тормогену, тогда как клетка pIIb предетерминируется к специализации по нейральному пути. В результате ее деления возникает маленькая клетка глии и клетка pIIIb. Глиальная клетка подвергается апоптозу вскоре после образования, а pIIIb, в свою очередь, проходит асимметричный митоз с образованием нейрона и текогена.

Таким образом, ключевыми событиями морфогенеза макрохет являются детерминация РКСО и последовательные асимметричные митозы, которые проходит эта клетка и ее потомки. Детерминация РКСО детально рассмотрена нами ранее (Фурман, Бухарина, 2008; Furman, Bukharina, 2008, 2009). Ниже остановимся подробнее на молекулярно-генетических механизмах АДК.

## АСИММЕТРИЧНОЕ ДЕЛЕНИЕ КАК БАЗОВЫЙ ПРОЦЕСС СПЕЦИАЛИЗАЦИИ КЛЕТОК, СОСТАВЛЯЮЩИХ МЕХАНОРЕЦЕПТОР

### Типы АДК в нейрогенезе дрозофилы

Двумя сопряженными характеристическими признаками асимметричного деления клетки (АДК) являются поляризация клетки по расположению определенных белков, называемых белковыми детерминантами, и ориентация веретена деления относительно этих детерминант. Согласно этим признакам, АДК, происходящие при формировании нервной системы дрозофилы, подразделяются на два типа, соответствующие типам поляризации делящейся клетки (рис. 2).

Первый тип свойственен клеткам РКСО и pIIa. Это т.н. а-р (anterior-posterior), или РКСО-тип: ось распределения белковых детерминант и ориентация веретена совпадают с передне-задней осью делящейся клетки. Веретено симметрично, centrosомы сохраняют свои размеры и форму в течение всего митоза, а образовавшиеся дочерние клетки имеют практически одинаковые размеры. Плоскость деления перпендикулярна плоскости имагинального диска. Дочерние клетки при расхождении остаются в той же плоскости, что имагинальный диск и родительская клетка (рис. 2А, В).

Второй тип – т.н. а-б (apical-basal), или нейробластный, тип. При развитии механорецепторов ему следуют клетки рIb и рIIb. В этом случае относительно плоскости диска оси распределения белковых детерминант и веретена деления располагаются перпендикулярно, а плоскость деления – параллельно. Апикальная centrosома увеличивается в размере, а агрегирующиеся около нее микротрубочки удлиняются и образуют хорошо заметную “шапочку” в апикальной части клетки. Базальная centrosома имеет меньшие размеры и более короткие микротрубочки, что приводит к асимметрии веретена в анафазе и, как следствие, к смещению борозды деления и к различию в размерах дочерних клеток (рис. 2Б, Г). Дочерние клетки занимают позицию в плоскости, перпендикулярной плоскости диска (Jan, Jan, 2001; Roegiers et al., 2001).

#### *Гены, контролирующие АДК и специализацию дочерних клеток*

Генетический контроль прохождения АДК и специализации дочерних клеток осуществляется несколькими десятками генов, основных представителей которых условно можно разделить на следующие группы:

- гены регуляции собственно процесса асимметричного деления:

- гены, экспрессия которых определяет момент вступления клетки в митоз (*cdc2*, *String*, *phyllopod*, *seven-in-absentia*);

- гены белковых детерминант (*neuralized*, *numb*);

- гены, обеспечивающие поляризацию делящейся клетки:

- гены первой фазы поляризации (*frizzled*, *prickle*, *dishevelled*, *Van Gogh*, *flamingo*);

- гены второй фазы поляризации (*inscuteable*, *bazooka*, *par-6*, *atypical protein kinase C*, *partner of inscuteable*, *partner of numb*);

- гены, ответственные за ориентацию веретена деления (гены субъединиц G белка, *pins*);

- гены-селекторы (*tramtrack*, *musashi*, *miranda*, *staufer*, *prospero*), определяющие направление дальнейшей специализации дочерних клеток.

Рассмотрим роль названных генов и их продуктов в процессе АДК и специализации клеток-потомков более подробно.

#### *Время вступления клетки РКСО в асимметричный митоз*

Основной характеристикой РКСО, отличающей ее от окружающих клеток имагинального диска, является повышенное содержание пронеуральных белков комплекса *achaete-scute* (AS-C), которые удлиняют фазу G2 и задерживают начало митоза

(Kimura et al., 1997; Bertrand et al., 2002; Negre et al., 2003; Kiefer et al., 2005). Для перехода клетки к делению необходимо снижение их концентрации, определяющее самую возможность инициации процесса формирования механорецептора (Chang et al., 2008).

Деградация пронеуральных белков осуществляется убиквитинизирующим комплексом, в состав которого входит адапторный белок Phyllopod (PHYL) и E3 убиквитин лигаза Seven-in-absentia (SINA). PHYL, связываясь с пронеуральными белками, дает возможность SINA присоединить к ним убиквитин, служащий идентификатором готовности белков к стандартному процессу утилизации в протеасомах.

В свою очередь, экспрессия гена *phyllopod* иницируется пронеуральными белками AS-C через взаимодействие с E-боксами в его регуляторном районе (Pi et al., 2004). Скорость накопления PHYL определяет время жизни пронеуральных белков и, тем самым, продолжительность предмитотической фазы (Chang et al., 2008).

Детали регуляции вступления родительской клетки в АДК далеко не ясны. Очевидно, что, кроме перечисленных факторов, оно в том числе зависит и от белков клеточного цикла. Так, показано, что при повышении активности циклинзависимой киназы Cdc2, клетка идет по пути развития, типичному для рIb, и в результате формируется аномальный механорецептор, состоящий только из нейрона и его оболочки (Fichelson, Gho, 2004). Если же начало митоза форсируется избыточной экспрессией индуктора митотического деления *String* (*Stg*), то сенсорный орган не формируется вовсе (Negre et al., 2003).

#### *Белковые детерминанты АДК*

Неравновесное распределение специфических белковых детерминант является непременным атрибутом клетки, претерпевающей асимметричное деление. Основными детерминантами считаются Numb и Neuralized (NEUR) – мембранные белки, которые на стадии поздней профазы сосредотачиваются только на одном из полюсов клетки. После асимметричного деления дочерние клетки различаются по содержанию Numb и NEUR из-за неравновесной сегрегации этих белков в одну из них (Rhyu et al., 1994; Knoblich et al., 1995, 1997; Le Borgne, Schweisguth, 2003; Le Borgne et al., 2005).

Роль Numb и NEUR в определении дифференцировочных потенциалов клеток определяется участием этих белков в Notch-сигнальном пути – основном внеклеточном механизме детерминации судьбы клеток. Клетка, в которой наличествуют оба этих белка, функционирует как источник, а клетка, лишенная их, – как приемник Notch-сигнала. В результате, в этих клетках экспрессируются разные наборы генов, что, в свою очередь, ведет к различным

направлениям дифференцировки (Lai, 2004; Ehebauer et al., 2006; Cau, Blader, 2009).

При морфогенезе механорецептора после деления РКСО дочерняя клетка p1b, в которую попали Numb и NEUR, пойдет по пути нейральной специализации и при делении даст начало нейрону и текогену. Отсутствие этих детерминант во второй дочерней клетке p1a предопределяет возможность приема Notch-сигнала, что закрывает для нее возможность дифференцировки в собственно нейральные части механорецептора, и при делении эта клетка даст начало трихо- и тормогену (Frise et al., 1996; Vieira et al., 1996; Seugnet et al., 1997; Seto et al., 2002; Conner, Schmidt, 2003; Le Borgne, Schweisguth, 2003; Li, Baker, 2004; Le Borgne et al., 2005; Hurlbut et al., 2007).

#### *Механизмы, обеспечивающие установление полярности родительской клетки*

Поляризация клетки по расположению белковых детерминант Numb и NEUR и ориентация веретена деления относительно этих детерминант являются двумя сопряженными характеристиками асимметричного деления. Правильное протекание этих процессов в РКСО имеет принципиальное значение, поскольку определяет судьбу дочерних клеток и, тем самым, развитие полноценного механорецептора.

Согласно последним данным, полярность РКСО по детерминантам устанавливается последовательно и проходит две фазы. Первая фаза связана с установлением антерио-постериорной поляризации клетки и зависит от внешних стимулов. Вторая фаза целиком определяется ходом внутриклеточных событий, под влиянием которых первично установленная полярность либо сохраняется, либо переопределяется.

Исходная локализация Numb и NEUR в РКСО совпадает с их расположением в окружающих ее эктодермальных клетках имагинального диска и не имеет четкого тяготения ни к одному из полюсов (Gho, Schweisguth, 1998; Bellaiche et al., 2001a, 2004). В первой фазе становления полярности определяющую роль играет взаимодействие РКСО с окружающими клетками, на мембранах которых происходит сборка и полярное позиционирование белковых комплексов двух типов. В состав комплексов первого типа входят трансмембранные белки Frizzled (FZ), Flamingo (FMI) и мембранный белок Dishevelled (DSH). Вторым типом формируется трансмембранными белками Van Gogh (VANG или Strabismus/STBM), Flamingo (FMI) и мембранным белком Prickle (PK) (Bellaiche et al., 2001a). Комплекс первого типа из эктодермальной клетки опознается комплексом второго типа из РКСО и наоборот, так что происходит перекрестное взаимодействие между комплексами РКСО и эктодермальной клетки. Первая фаза завершается поляризованным расположением FZ и VANG (Chen et al., 2008; Gomes et al., 2009; Wu, Mlodzik, 2009).

Во второй фазе происходит строгое позиционирование детерминантов, в частности, Numb, ранее равномерно распределенного по мембране, на одном из полюсов, что окончательно определяет тип поляризации клетки.

Известно, что на этом этапе в процесс вовлечены адаптерный белок Partner of Numb (PON), а также Lethal(2) giant larvae (LGL), Partner of Inscuteable (PINS), белки Par- и G-комплексов. В позиционировании Numb основная роль отводится LGL и Par-комплексу (Bazooka/Par-6/aPKC). Комплекс формируется атипичной протеинкиназой C (aPKC) из семейства Ser/Thr-киназ и белками Bazooka (Par-3) и Par-6, несущими PDZ-домены, через которые осуществляется белок-белковое взаимодействие (Rogiers et al., 2001).

Par-комплекс выявляется только на одном из полюсов клетки, и его позиция исключает для Numb возможность локализации в том же районе (Petronczki, Knoblich, 2001; Betschinger et al., 2003; Gönczy, 2008). Выбор полюса для Par-комплекса происходит на основе первичной поляризации, заданной на первой фазе распределением FZ и VANG, и зависит от наличия белка Inscuteable. В случае его присутствия, как это наблюдается в клетке p1b, место сборки Par-комплекса меняется, переопределяя поляризацию клетки с a-p типа на a-b тип (Bellaiche et al., 2001b).

При любом из типов поляризации на одном полюсе совместно с Numb оказываются белки PON и нефосфорилированная форма LGL, а на другом — Par-комплекс (Knust, 2001; Schaefer et al., 2001; Betschinger et al., 2003; Katanaev, Tomlinson, 2006; Wirtz-Peitz et al., 2008).

Рассматриваются две гипотезы о механизмах, обеспечивающих вторую фазу поляризации. В обеих основная роль отводится процессу каскадного фосфорилирования с участием комплекса белков, расположенного на одном из полюсов клетки и ассоциированному с мембраной. Обязательными его компонентами являются Par-6 и aPKC.

Гипотезы различаются представлениями о составе комплекса на момент инициации каскада — дополнен ли он белком LGL или Bazooka (Betschinger et al., 2003; Wirtz-Peitz et al., 2008), а также о форме участия Numb в этом процессе.

Согласно одной гипотезе, комплекс формируется субъединицами Par-6, LGL и aPKC, и каскад начинается с фосфорилирования Par-6 в составе комплекса киназой Auroga-A (AURA). Фосфорилирование Par-6 ведет к активации киназы aPKC, которая, в свою очередь, фосфорилирует одну из своих мишеней — LGL. Далее LGL выходит из состава комплекса, и его место занимает Bazooka. Благодаря такой замене, Par-комплекс приобретает способность распознавать белок Numb, локализованный с ним на мембране клетки. Затем субъединица aPKC фосфорилирует Numb, и модифицированный белок, те-

ря связь с мембраной, отходит в цитоплазму (Smith et al., 2007; Wirtz-Peitz et al., 2008).

Согласно другой, более ранней гипотезе, каскадное фосфорилирование происходит по описанной схеме, но с той разницей, что в процессе участвует комплекс неизменного состава – Vazooka/Par-6/aPKC, а каскад короче на один шаг и завершается фосфорилированием LGL. Numb при этом структурным изменениям не подвергается.

В рамках этой гипотезы рассматриваются варианты расположения Numb в клетке в зависимости от формы LGL – фосфорилированной или нативной.

LGL, находясь в нативной форме, может связываться как с мембраной, так и, гипотетически, с Numb и/или комплексом PON/Numb, определяя положение Numb на мембране. Фосфорилированный LGL утрачивает способность связываться как с мембраной, так и с этими белками, в результате чего Numb оказывается в свободном состоянии (Strand et al., 1994a; Betschinger et al., 2003).

Полярность расположения LGL и связанных с ним белков задается локализацией Par-комплекса. Появление Par-комплекса на одном из полюсов клетки обеспечивает последующее фосфорилирование и изменение конформации LGL, что влечет отделение от мембраны как его самого, так и связанного с ним Numb и/или комплекса PON/Numb. В результате, этот полюс оказывается свободным от Numb. На другом полюсе, где отсутствует Par-комплекс и не происходит фосфорилирования LGL, Numb остается связанным на мембране (Betschinger et al., 2003).

Известно, что в позиционировании Numb, наряду с LGL, в качестве посредника участвует и немышечный миозин II, с тяжелой цепью которого связывается LGL. Показано, что миозин II влияет на распределение Numb в клетке, хотя точные механизмы этого влияния неясны (Strand et al., 1994b; Kalmes et al., 1996; Barros et al., 2003; Betschinger et al., 2005).

Таким образом, независимо от конкретного механизма, позиционирование Numb и Par-комплекса отказывается взаимоисключающим.

В закреплении полярной локализации Numb в РКСО и клетке рПа участвует G-белок. G-белок имеет гетеротримерную структуру и состоит из большой  $\alpha$ -субъединицы и двух меньших  $\beta$ - и  $\gamma$ -субъединиц, причем связь между  $\alpha$ -субъединицей и димером G $\beta\gamma$  слабее, чем между субъединицами димера (Hamm, 1998). Через G $\beta\gamma$  весь комплекс присоединяется к трансмембранному белку Frizzled, что и обеспечивает его расположение на одном из полюсов клетки.

При взаимодействии  $\alpha$ -субъединицы в составе G-белка с PINS происходит ее отщепление от гетеротримера с образованием димера Gai/PINS (Sidarovski et al., 1999; Schaefer et al., 2000; Yu et al., 2000;

Schaefer et al., 2001). Формируя комплекс с Numb и нефосфорилированной формой LGL, димер фиксирует Numb на полюсе (Knust, 2001).

Во второй фазе поляризации устанавливается другая обязательная характеристика АДК – ориентация веретена деления относительно полярно распределенных белковых детерминант, в первую очередь, Numb. Главная роль в этом процессе принадлежит находящемуся лишь на одном из полюсов комплексу Gai/PINS, который задает точку формирования веретена (Roegiers et al., 2001; Bowman et al., 2006). Показано, что на формирование веретена влияет и Par-комплекс, определяя степень его смещенности к одному из полюсов. В результате, дочерняя клетка, унаследовавшая при делении Par-комплекс, оказывается большей по размеру, чем сестринская. Различие может быть либо незначительным в случае а-р-типа АДК, либо существенным в случае а-б-типа (Roegiers et al., 2001; Betschinger et al., 2004).

Таким образом, вторая фаза поляризации делящейся клетки завершается формированием белковых комплексов, позволяющих сосредоточить Numb на одном из полюсов, и веретена деления, ориентированного относительно Numb (Bellaiche et al., 2001a; Roegiers et al., 2001).

Правильное протекание обеих фаз обеспечивает асимметричность деления родительской клетки, предeterminируя судьбу дочерних клеток.

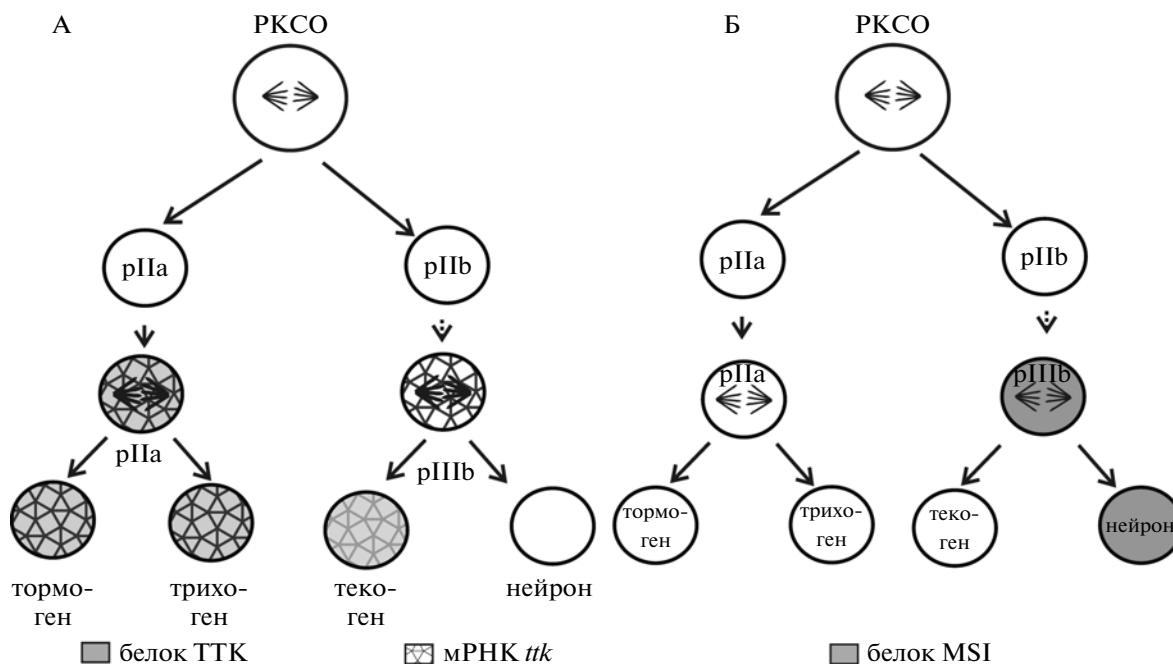
#### *Гены-селекторы и направления дифференцировки дочерних клеток*

Дальнейшее направление дифференцировки дочерних клеток зависит от комбинации экспрессирующихся в них известных генов-селекторов *tramtrack*, *musashi*, *prospero*, *miranda*, *staufen*. “Селекторные” функции этих генов могут реализовываться как на уровне белков, так и на уровне мРНК. Продукты генов-селекторов маркируют клетки нейтральной и кутикулярной специализации.

Ген *ttk* кодирует транскрипционный фактор, установленными мишенями которого являются *achaete*, *asense*, *deadpan* (Badenhorst, 2001; Badenhorst et al., 2002).

После первого деления РКСО мРНК *ttk* выявляется в обеих дочерних клетках примерно в равных количествах, однако белок ТТК обнаруживается в рПа и не выявляется в рПб (рис. 3А). Показано, что различия по содержанию ТТК обусловлены действием другого гена-селектора – *musashi*, сопряженном с одновременной активацией Notch-пути (Okabe et al., 2001; Badenhorst et al., 2002).

*msi* кодирует ядерный белок, способный специфически связываться с 3'UTR мРНК *ttk*, запрещая ее трансляцию (Okabe et al., 2001; Okano et al., 2002). После первого деления РКСО белок MSI обнаруживается в обеих дочерних клетках, но при этом мРНК



**Рис. 3.** Схема распределения белков ТТК, MSI и мРНК *tkk* при асимметричных делениях клетки РКСО и ее дочерних клеток. А – распределение мРНК *tkk* и белка ТТК; В – распределение белка MSI в клетках развивающегося щетиночного органа.

*tkk* транслируется только в одной из них – pIIa. В этой клетке не блокируется прохождение Notch-сигнала, и белок MSI деградирует, освобождая транскрипт для трансляции (Okabe et al., 2001). Во второй дочерней клетке – pIIb, где в результате асимметричного деления оказался Numb и произошла блокировка сигнала, запрет на трансляцию сохраняется (рис. 3Б).

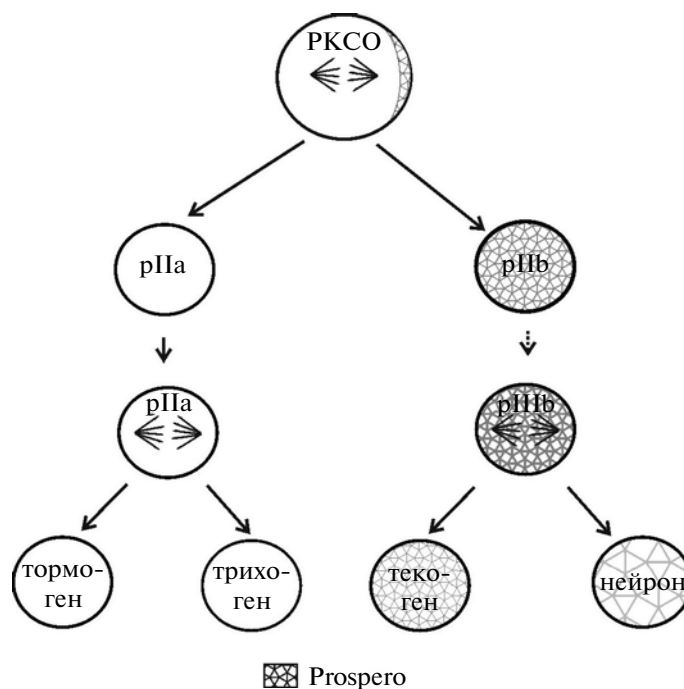
Ген *prospero* кодирует транскрипционный фактор, активирующий экспрессию генов *achaete*, *scute*, *asense*, *miranda*, *aPKC*, *Cyclin E* и др. (Choksi et al., 2006). В делящейся РКСО количество белка PROS незначительно, и он совместно с Numb сосредоточен на одном из полюсов. PROS маркирует клетки, следующие по нейтральному пути дифференцировки. Этот белок никогда не обнаруживается ни в клетке pIIa, ни в тормо- и трихогене, но выявляется в pIIb и ее производных (Manning, Doe, 1999; Rogiers et al., 2001) (рис. 4). При этом, динамика изменения содержания PROS в нейроне и в текогене диаметрально противоположна: в нейроне он постепенно исчезает, тогда как в текогене накапливается.

За распределение PROS в клетке pIIb и ее производных ответственны продукты селекторных генов *staufen* и *miranda*.

Белок Staufen содержит т.н. double-stranded RNA binding domain (dsRBD), с помощью которого он может связываться с двухцепочечными РНК, в том числе и с мРНК *prospero* (Ramos et al., 2000).

Участие белка Miranda в распределении PROS осуществляется через формирование комплексов как с ним самим, так и с комплексом

*Staufen*/мРНК *prospero*, с которым он взаимодействует через т.н. “cargo-binding”-домен, представляющий собой двойную спираль (Yousef et al., 2008). Поскольку MIRA одновременно связывается и с



**Рис. 4.** Локализация белка Prospero при асимметричных делениях в клетках развивающегося щетиночного органа.

Numb, полярно локализованным в делящейся РКСО, комплексы MIRA/PROS и MIRA/Staufen/мРНК*pros* распределяются в ней асимметрично, а в pIIb и ее дочерних клетках неравновесно (Shen et al., 1998; Ramos et al., 2000; Bardin et al., 2004; Yousef et al., 2008).

Таким образом, активность генов-селекторов окончательно определяет дальнейшую специализацию дочерних клеток РКСО как различных компонентов сенсорного органа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В онтогенезе многоклеточных организмов тесно соседствуют два процесса: создание разнообразных типов клеток, обеспечивающее принципиальную возможность формирования тканей и органов, и пролиферация однородных специализированных клеток с наращиванием их массы при морфогенезе. Реализуются эти процессы посредством механизмов асимметричного и симметричного клеточного деления, соответственно.

Обширный круг исследований, выполненных на разных модельных объектах, позволил обозначить некоторые общие закономерности протекания асимметричного деления, которые состоят в создании оси поляризации делящейся клетки через локализацию специфических белковых комплексов и белковых детерминант на ее полюсах и строгую ориентацию веретена деления относительно этих детерминант.

В серии асимметричных делений при формировании механорецептора дрозофилы их непременным атрибутом является наличие определенного набора белков, в частности, Frizzled, Van Gogh, Inscuteable, Numb, Lethal giant larvae, Neuralized, Miranda, Prospero, а также Par- и G-белковых комплексов. Поляризованное позиционирование Par- и G-комплексов задает архитектуру делящейся клетки через распределение детерминант Numb и Neuralized и сопряженную с этим распределением ориентацию веретена деления.

Следует отметить, что механорецептор представляет собой наиболее простую модель для изучения АДК. В его морфогенезе участвует всего несколько клеток (рис. 1), причем асимметричный тип деления для каждой материнской клетки в каждом поколении является безальтернативным вариантом. Однако при исследовании даже такой сравнительно простой модели целый ряд аспектов все еще остается непроясненным.

В деталях неизвестно, например, как осуществляется зависящий от наличия Inscuteable выбор между апикально-базальным и антериорно-постериорными вариантами АДК для РКСО и клеток, следующих по кутикулярному или нейральному направлению дифференцировки.

Непонятны до конца механизмы установления начальной поляризации родительской клетки, связанные с позиционированием белковых комплексов и белкового детерминанта Neuralized. Далеко не полностью выявлен весь набор участвующих в процессе АДК генов и белков, и не для всех идентифицированных описана их точная роль.

Более сложной представляется ситуация с другим модельным объектом для изучения АДК — стволовыми клетками. Как известно, в зависимости от конкретных условий они выбирают симметричное деление, при возникновении дефицита численности популяции, или асимметричное, которое необходимо для выполнения их основной функции как поставщика клеток определенной специализации.

Здесь, наряду с уже перечисленными вопросами, имеющими общий характер, возникает еще один, пожалуй, самый главный — каким образом осуществляется выбор и переключение типов деления в популяциях стволовых клеток.

Очевидно, что решение этой проблемы, имеющей не только фундаментальный, но и прикладной интерес, позволит подойти к пониманию механизмов неопластического роста и разработке принципиально новых методов лечения онкологических заболеваний.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Терских В.В., Васильев А.В., Воротеяк Е.А. Поляризация и асимметричное деление стволовых клеток // Цитология. 2007. Т. 49. С. 933–938.
- Терских В.В., Васильев А.В., Воротеяк Е.А. Асимметричное деление клеток и неопластический рост // Изв. РАН. 2009. Т. 4. С. 389–394.
- Фурман Д.П., Бухарина Т.А. Генетический контроль развития макрохет у *Drosophila melanogaster* // Онтогенез. 2008. Т. 39. С. 245–258.
- Abrash E.B., Bergmann D.C. Asymmetric cell divisions: a view from plant development // Dev. Cell. 2009. V. 16. P. 783–796.
- Badenhorst P. Tramtrack controls glial number and identity in the *Drosophila* embryonic CNS // Development. 2001. V. 128. P. 4093–4101.
- Badenhorst P., Finch J.T., Travers A.A. Tramtrack co-operates to prevent inappropriate neural development in *Drosophila* // Mech. Dev. 2002. V. 117. P. 87–101.
- Bardin A.J., Le Borgne R., Schweisguth F. Asymmetric localization and function of cell-fate determinants: a fly's view // Curr. Opin. Neurobiol. 2004. V. 14. P. 6–14.
- Barros C.S., Phelps C.B., Brand A.H. *Drosophila* nonmuscle myosin II promotes the asymmetric segregation of cell fate determinants by cortical exclusion rather than active transport // Dev. Cell. 2003. V. 5. P. 829–840.
- Bellaïche Y., Beaudoin-Massiani O., Stuttem I. et al. The planar cell polarity protein Strabismus promotes Pins anterior localization during asymmetric division of sensory organ precursor cells in *Drosophila* // Development. 2004. V. 131. P. 469–478.



- Bellaïche Y., Gho M., Kaltschmidt J.A. et al.* Frizzled regulates localization of cell-fate determinants and mitotic spindle rotation during asymmetric cell division // *Nat. Cell Biol.* 2001a. V. 3. P. 50–57.
- Bellaïche Y., Radovic A., Woods D.F. et al.* The partner of inscuteable/discs-large complex is required to establish planar polarity during asymmetric cell division in *Drosophila* // *Cell.* 2001b. V. 106. P. 355–366.
- Bertrand N., Castro D.S., Guillemot F.* Proneural genes and the specification of neural cell types // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. P. 517–530.
- Betschinger J., Eisenhaber F., Knoblich J.A.* Phosphorylation-induced autoinhibition regulates the cytoskeletal protein Lethal (2) giant larvae // *Curr Biol.* 2005. V. 15. P. 276–282.
- Betschinger J., Knoblich J.A.* Dare to be different: asymmetric cell division in *Drosophila*, *C. elegans* and vertebrates // *Curr. Biol.* 2004. V. 14. P. R674–R685.
- Betschinger J., Mechtler K., Knoblich J.A.* The Par complex directs asymmetric cell division by phosphorylating the cytoskeletal protein Lgl // *Nature.* 2003. V. 422. P. 326–330.
- Bowman S.K., Neumüller R.A., Novatchkova M. et al.* The *Drosophila* NuMA Homolog Mud regulates spindle orientation in asymmetric cell division // *Dev. Cell.* 2006. V. 10. P. 731–742.
- Campuzano S., Modolell J.* Patterning of the *Drosophila* nervous system: the *achaete-scute* gene complex // *Trends Genet.* 1992. V. 8. P. 202–206.
- Cau E., Blader P.* Notch activity in the nervous system: to switch or not switch? // *Neural Development.* 2009. V. 4. P. 36.
- Caussinus E., Hirth F.* Asymmetric stem cell division in development and cancer // *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 2007. V. 45. P. 205–225.
- Chang P.J., Hsiao Y.L., Tien A.C. et al.* Negative-feedback regulation of proneural proteins controls the timing of neural precursor division // *Development.* 2008. V. 135. P. 3021–3030.
- Chen W.S., Antic D., Matis M. et al.* Asymmetric homotypic interactions of the atypical cadherin flamingo mediate intercellular polarity signaling // *Cell.* 2008. V. 133. P. 1093–1105.
- Choksi S.P., Southall T.D., Bossing T. et al.* Prospero acts as a binary switch between self-renewal and differentiation in *Drosophila* neural stem cells // *Dev. Cell.* 2006. V. 11. P. 775–789.
- Conner S.D., Schmid S.L.* Regulated portals of entry into the cell // *Nature.* 2003. V. 422. P. 37–44.
- Ehebauer M., Hayward P., Arias A.M.* Notch, a universal arbiter of cell fate decisions // *Science.* 2006. V. 314. P. 1414–1415.
- Fichelson P., Gho M.* Mother-daughter precursor cell fate transformation after Cdc2 down-regulation in the *Drosophila* bristle lineage // *Dev. Biol.* 2004. V. 276. P. 367–377.
- Frise E., Knoblich J.A., Younger-Shepherd S. et al.* The *Drosophila* Numb protein inhibits signaling of the Notch receptor during cell-cell interaction in sensory organ lineage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 93. P. 11925–11932.
- Furman D.P., Bukharina T.A.* How *Drosophila melanogaster* forms its mechanoreceptors // *Current Genomics.* 2008. V. 8. P. 312–323.
- Furman D.P., Bukharina T.A.* The gene network determining development of *Drosophila melanogaster* mechanoreceptors // *Comp. Biol. Chem.* 2009. V. 33. P. 231–234.
- Fürthauer M., González-Gaitán M.* Endocytic regulation of Notch signalling during development // *Traffic.* 2009. V. 10. P. 792–802.
- Gazivova I., Bhat K.M.* Generating asymmetry: with and without self-renewal // *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 2007. V. 45. P. 143–178.
- Gho M., Schweisguth F.* Frizzled signalling controls orientation of asymmetric sense organ precursor cell divisions in *Drosophila* // *Nature* 1998. V. 393. P. 178–181.
- Gomes J.E., Corado M., Schweisguth F.* Van Gogh and Frizzled act redundantly in the *Drosophila* sensory organ precursor cell to orient its asymmetric division // *PLoS ONE.* 2009. V. 4. P. e4485.
- Gönczy P.* Mechanisms of asymmetric cell division: flies and worms pave the way // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008. V. 9. P. 355–366.
- Hamm H.E.* The many faces of G protein signaling // *J. Biol. Chem.* 1998. V. 273. P. 669–672.
- Hartenstein V., Posakony J.W.* Development of adult sensilla on the wing and notum of *Drosophila melanogaster* // *Development.* 1989. V. 107. P. 389–405.
- Horvitz H.R., Herskowitz I.* Mechanisms of asymmetric cell division: two Bs or not two Bs, that is the Question // *Cell.* 1992. V. 68. P. 237–255.
- Horvitz H.R., Sternberg P.W., Greenwald I.S. et al.* Mutations that affect neural cell lineages and cell fates during the development of the nematode *Caenorhabditis elegans* // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 1983. V. 48. P. 453–463.
- Huang F., Dambly-Chaudière C., Ghysen A.* The emergence of sense organs in the wing disc of *Drosophila* // *Development.* 1991. V. 111. P. 1087–1095.
- Hurlbut G.D., Kankel M.W., Lake R.J. et al.* Crossing paths with Notch in the hyper-network // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2007. V. 19. P. 166–175.
- Jan Y.N., Jan L.Y.* Asymmetric cell division in the *Drosophila* nervous system // *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. V. 2. P. 772–779.
- Kalmes A., Merdes G., Neumann B. et al.* A serine-kinase associated with the p127-l(2)gl tumour suppressor of *Drosophila* may regulate the binding of p127 to nonmuscle myosin II heavy chain and the attachment of p127 to the plasma membrane // *J. Cell Sci.* 1996. V. 109. P. 1359–1368.
- Katanaev V.L., Tomlinson A.* Dual roles for the trimeric G protein Go in asymmetric cell division in *Drosophila* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. V. 103. P. 6524–6529.
- Kieffer J.C., Jarman A., Johnson J.* Pro-neural factors and neurogenesis // *Dev. Dyn.* 2005. V. 234. P. 808–813.
- Kimura K.I., Usui-Ishihara A., Usui K.* G2 arrest of cell cycle ensures a determination process of sensory mother cell formation in *Drosophila* // *Dev. Genes. Evol.* 1997. V. 207. P. 199–201.
- Knoblich J.A.* Mechanisms of asymmetric stem cell division // *Cell.* 2008. V. 132. P. 583–597.
- Knoblich J.A., Jan L.Y., Jan Y.N.* Asymmetric segregation of Numb and Prospero during cell division // *Nature.* 1995. V. 377. P. 624–627.
- Knoblich J.A., Jan L.Y., Jan Y.N.* The N terminus of the *Drosophila* Numb protein directs membrane association and ac-

- tin-dependent asymmetric localization // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. P. 1305–1310.
- Knust E.* G protein signaling and asymmetric cell division // *Cell*. 2001. V. 107. P. 125–128.
- Lai E.C.* Notch signaling: control of cell communication and cell fate // *Development*. 2004. V. 131. P. 965–973.
- Lawler M.L., Brun Y.V.* A molecular beacon defines bacterial cell asymmetry // *Cell*. 2006. V. 124. P. 891–893.
- Le Borgne R., Bardin A., Schweisguth F.* The roles of receptor and ligand endocytosis in regulating Notch signaling // *Development*. 2005. V. 132. P. 1751–1762.
- Le Borgne R., Schweisguth F.* Unequal segregation of Neuralized biases Notch activation during asymmetric cell division // *Dev. Cell*. 2003. V. 5. P. 139–148.
- Lechler T., Fuchs E.* Asymmetric cell divisions promote stratification and differentiation of mammalian skin // *Nature*. 2005. V. 437. P. 275–280.
- Li Y., Baker N.E.* The roles of cis-inactivation by Notch ligands and of neuralized during eye and bristle patterning in *Drosophila* // *BMC Dev. Biol.* 2004. V. 4. P. 5.
- Manning L., Doe C.Q.* Prospero distinguishes sibling cell fate without asymmetric localization in the *Drosophila* adult external sense organ lineage // *Development*. 1999. V. 126. P. 2063–2071.
- Morrison S.J., Kimble J.* Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer // *Nature*. 2006. V. 441. P. 1068–1074.
- Nègre N., Ghysen A., Martinez A.M.* Mitotic G2-arrest is required for neural cell fate determination in *Drosophila* // *Mech. Dev.* 2003. V. 120. P. 253–265.
- Okabe M., Imai T., Kurusu M. et al.* Translational repression determines a neuronal potential in *Drosophila* asymmetric cell division // *Nature*. 2001. V. 411. P. 94–98.
- Okano H., Imai T., Okabe M.* Musashi: a translational regulator of cell fate // *J. Cell Sci.* 2002. V. 115. P. 1355–1359.
- Petronczki M., Knoblich J.A.* DmPAR-6 directs epithelial polarity and asymmetric cell division of neuroblasts in *Drosophila* // *Nat. Cell Biol.* 2001. V. 3. P. 43–49.
- Pi H., Huang S.K., Tang C.Y. et al.* phyllopod is a target gene of proneural proteins in *Drosophila* external sensory organ development // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. V. 101. P. 8378–8383.
- Ramos A., Grünert S., Adams J. et al.* RNA recognition by a Staufien double-stranded RNA-binding domain // *EMBO J.* 2000. V. 19. P. 997–1009.
- Rhyu M.S., Jan L.Y., Jan Y.N.* Asymmetric distribution of numb protein during division of the sensory organ precursor cell confers distinct fates to daughter cells // *Cell*. 1994. V. 76. P. 477–491.
- Roegiers F., Jan Y.N.* Asymmetric cell division // *Curr. Opin. Cell Biol.* 2004. V. 16. P. 195–205.
- Roegiers F., Younger-Shepherd S., Jan L.Y. et al.* Bazooka is required for localization of determinants and controlling proliferation in the sensory organ precursor cell lineage in *Drosophila* // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. V. 98. P. 14469–14474.
- Schaefer M., Petronczki M., Dorner D. et al.* Heterotrimeric G proteins direct two modes of asymmetric cell division in the *Drosophila* nervous system // *Cell*. 2001. V. 107. P. 183–194.
- Schaefer M., Shevchenko A., Shevchenko A. et al.* A protein complex containing Inscuteable and the Galpha-binding protein Pins orients asymmetric cell divisions in *Drosophila* // *Curr. Biol.* 2000. V. 10. P. 353–362.
- Seery J.P., Watt F.M.* Asymmetric stem-cell divisions define the architecture of human oesophageal epithelium // *Curr. Biol.* 2000. V. 10. P. 1447–1450.
- Seto E.S., Bellen H.J., Lloyd T.E.* When cell biology meets development: endocytic regulation of signaling pathways // *Genes Dev.* 2002. V. 16. P. 1314–1336.
- Seugnet L., Simpson P., Haenlin M.* Requirement for dynamin during Notch signaling in *Drosophila* neurogenesis // *Dev. Biol.* 1997. V. 192. P. 585–598.
- Shen C.P., Knoblich J.A., Chan Y.M. et al.* Miranda as a multidomain adapter linking apically localized Inscuteable and basally localized Staufien and Prospero during asymmetric cell division in *Drosophila* // *Genes Dev.* 1998. V. 12. P. 1837–1846.
- Shen Q., Zhong W., Jan Y.N. et al.* Asymmetric Numb distribution is critical for asymmetric cell division of mouse cerebral cortical stem cells and neuroblasts // *Development*. 2002. V. 129. P. 4843–4853.
- Siderovski D.P., Diverse-Pierluissi M., De Vries L.* The GoLoco motif: a Galphai/o binding motif and potential guanine nucleotide exchange factor // *Trends Biochem. Sci.* 1999. V. 24. P. 340–341.
- Smith C.A., Lau K.M. et al.* aPKC-mediated phosphorylation regulates asymmetric membrane localization of the cell fate determinant Numb // *EMBO J.* 2007. V. 26. P. 468–480.
- Strand D., Jakobs R., Merdes G. et al.* The *Drosophila* lethal(2)giant larvae tumor suppressor protein forms homooligomers and is associated with nonmuscle myosin II heavy chain // *J. Cell Biol.* 1994a. V. 127. P. 1361–1373.
- Strand D., Raska I., Mechler B.M.* The *Drosophila* lethal(2)giant larvae tumor suppressor protein is a component of the cytoskeleton // *J. Cell Biol.* 1994b. V. 127. P. 1345–1360.
- Thorpe P.H., Bruno J., Rothstein R.* Kinetochore asymmetry defines a single yeast lineage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. P. 6673–6678.
- Vieira A.V., Lamaze C., Schmid S.L.* Control of EGF receptor signaling by clathrin-mediated endocytosis // *Science*. 1996. V. 274. P. 2086–2089.
- Wirtz-Peitz F., Nishimura T., Knoblich J.A.* Linking cell cycle to asymmetric division: Aurora-A phosphorylates the Par complex to regulate Numb localization // *Cell*. 2008. V. 135. P. 161–173.
- Wodarz A., Huttner W.B.* Asymmetric cell division during neurogenesis in *Drosophila* and vertebrates // *Mech. Dev.* 2003. V. 120. P. 1297–1309.
- Wodarz A., Gonzalez C.* Connecting cancer to the asymmetric division of stem cells // *Cell*. 2006. V. 124. P. 1121–1123.
- Wu J., Mlodzik M.* A quest for the mechanism regulating global planar cell polarity of tissues // *Trends Cell Biol.* 2009. V. 19. P. 295–305.
- Yamashita Y.* Asymmetric stem cell division and pathology: insights from *Drosophila* stem cell systems // *J. Pathol.* 2009. V. 217. P. 181–185.
- Yousef M.S., Kamikubo H., Kataoka M. et al.* Miranda cargo-binding domain forms an elongated coiled-coil homodimer in solution: implications for asymmetric cell di-

vision in *Drosophila* // *Protein Sci.* 2008. V. 17. P. 908–917.

*Yu F., Morin X., Cai Y. et al.* Analysis of partner of inscuteable, a novel player of *Drosophila* asymmetric divisions, reveals

two distinct steps in inscuteable apical localization // *Cell.* 2000. V. 100. P. 399–409.

*Zhang J., Niu C., Ye L. et al.* Identification of the haematopoietic stem cell niche and control of the niche size // *Nature.* 2003. V. 425. P. 836–841.

## Asymmetric Cell Division in the Morphogenesis of *Drosophila melanogaster* Macrochaetae

T. A. Bukharina<sup>a</sup> and D. P. Furman<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Cytology and Genetics, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. Lavrent'eva 10, Novosibirsk, 630090 Russia*

<sup>b</sup> *Novosibirsk State University, ul. Pirogova 2, Novosibirsk, 630090 Russia*  
*e-mail: bukharina@bionet.nsc.ru*

**Abstract**—Asymmetric cell division (ACD) is the basic process which creates diversity in the cells of multicellular organisms. As a result of asymmetric cell division, daughter cells acquire the ability to differentiate and specialize in a given direction, which is different from that of their parent cells and from each other. This type of division is observed in a wide range of living organisms from bacteria to vertebrates. It has been shown that the molecular-genetic control mechanism of ACD is evolutionally conservative. The proteins involved in the process of ACD in different kinds of animals have a high degree of homology. Sensory organs—setae (macrochaetae)—of *Drosophila* are widely used as a model system for studying the genetic control mechanisms of asymmetric division. Setae located in an orderly manner on the head and body of the fly play the role of mechanoreceptors. Each of them consists of four specialized cells—offspring of the only sensory organ precursor cell (SOPC), which differentiates from the imaginal wing disc at the larval stage of the late third age. The basic differentiation and further specialization of the daughter cells of SOPC is an asymmetric division process.

In this summary, experimental data on genes and their products controlling asymmetric division of SOPC and daughter cells, and also the specialization of the latter, have been systemized. The basic mechanisms which determine the time cells enter into asymmetric mitosis and which provides the structural characteristics of the asymmetric division process—the polar distribution of protein determinants Numb and Neuralized—the orientation of the mitotic spindle in relation to these determinants, and the uneven segregation of the determinants into the daughter cells that determines the direction of their development have been discussed.

**Keywords:** asymmetric division, sensory organ precursor cell, selector-genes, signaling pathways, macrochaetae, *Drosophila*