ОБЗОРЫ

DOI: 10.23868/201808014

FUSION-ФЕНОМЕН В НОРМАЛЬНОМ ГИСТОГЕНЕЗЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ: ЧАСТЬ 1

Д.О. Буев[1], А.М. Емелин[1], Р.В. Деев[1, 2, 3]

[1] Рязанский государственный медицинский университет имени И.П Павлова, Рязань, Россия
[2] Институт стволовых клеток человека, Москва, Россия
[3] Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия

FUSION-PHENOMENON IN NORMAL HISTOGENESIS AND IN PATHOLOGY: PART 1

D.O. Buev[1], A.M. Emelin[1], R.V. Deev[1, 2]

[1] I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia
[2] Human Stem Cells Institute, Moscow, Russia
[3] Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia

e-mail: romdey@gmail.com

Процесс слияния клеток (fusion-феномен) лежит в основе множества явлений, протекающих в человеческом организме. Настоящий обзор посвящен роли этого явления в гистогенезе различных тканей, а также его молекулярным механизмам. В первой части описывается fusion-феномен в нормальных — физиологических условиях.

Ключевые слова: слияние клеток, fusion-феномен, оплодотворение, миогенез, трофобласт, макрофаги, гистогенез.

Various processes happening in human organism depend on cell fusion (also called "fusion-phenomenon"). This review focuses on role of this phenomenon in the histogenesis of different tissues and molecular mechanism of the cell fusion. The Part 1 describes fusion-phenomenon in the normal, physiological conditions.

Keywords: cell fusion, fusion-phenomenon, fertilization, myogenesis, trophoblast, macrophages.

Введение

Fusion-феноменом или клеточным слиянием называется процесс объединения двух или более клеток в одну более крупную многоядерную структуру — симпласт. Этот процесс в ходе нормального и патологического гистогенеза может быть обнаружен у многих организмов, включая человека. Слияние является одним из ключевых этапов цито- и гистогенеза при формировании поперечнополосатой скелетной мышечной ткани, синцитиального слоя трофобласта (синцитиотрофобласт). Кроме того, даже оплодотворение также можно рассматривать как одно из проявлений fusion-феномена [1]. Значение слияния клеток не ограничивается эмбриональным развитием, данное явление происходит во время регенерации и роста скелетных мышц [2], в ходе образования остеокластов [3]. Fusion-феномен является частью патоморфогенеза при некоторых заболеваниях, таких как гранулематозное воспаление — образование гигантских многоядерных клеток; вирусных инфекций — многие вирусы посредством своих белков вызывают слияние клеток; опухоли — происходит слияние злокачественно трансформированных клеток друг с другом и с нормальными клетками.

Одно из первых упоминаний о возможности слияния клеток встречается в монографии Теодора Шванна (1839) «Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений» (рис. 1) [4]. В частности, он выделяет первичные и вторичные клетки, последние образуются путем объединения первичных. Такой механизм был предложен им для описания формирования мышечных волокон: «Однако возникает вопрос, как развивается последняя упомянутая форма мышечных волокон, т. е. их основная форма. Она представляла собой цилиндр, по всей вероятности полый и предположительно закрытый на концах, там где мышечные волокна разом заканчиваются притупленным, закругленным краем на сухожилиях. В этом цилиндре ядра клеток лежат рядом друг с другом на малых расстояниях. Является ли цилиндр удлиненной клеткой, в которой ядра составляют основу новых, но не развивающихся клеток, или же являются ядрами остатков клеток, которые путем слияния друг с другом и резорбции перегородок образуют цельное волокно или цилиндр? Другими словами, было ли волокно создано слиянием клеток? Вряд ли можно сомневаться в том, что каждый примитивный пучок мышц является вторичной клеткой, образованной слиянием первичных круглых исходных клеток, которые располагались в ряд друг за другом» (стр. 161–164).

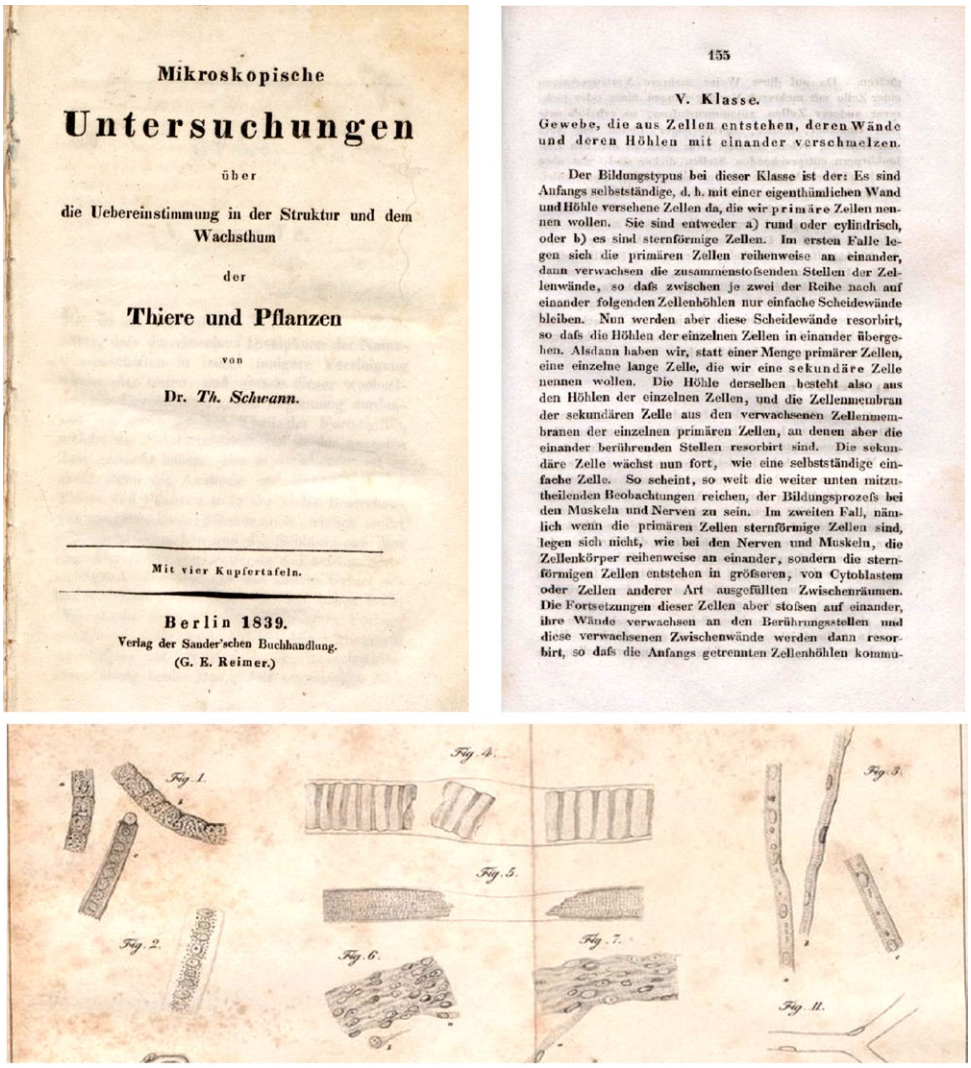
Механизмы слияния разных клеток сильно отличаются друг от друга, однако во всех случаях выделяют пять основных этапов этого процесса (рис. 2):

1. Дифференцировка. В ходе реализации своей генетической программы, либо же в результате воздействия каких-либо специфических молекул на рецепторы, клетки начинают экспрессировать белки, которые участвуют в процессе слияния.

2. Миграция. Клетки сближаются под влиянием хемотаксических факторов.

3. Распознавание мембраны другой клетки и прикрепление к ней. На этом этапе взаимодействие между клетками осуществляется с помощью большого количества рецепторов и молекул межклеточной адгезии.

4. Слияние мембран и образование отверстия (поры) в плазмалемме. Взаимодействие двух мембран начинается в тот момент, когда они сближаются на расстояние ~10 нм [4]. На первом этапе клеточная мембрана деформируется в результате взаимодействия мембранного фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата с ионами кальция [3, 5]. Это приводит к тому, что наружные слои мембран приближаются друг к другу, соединяются и формируют липидный мостик (fusion stalk) между двумя клетками. Мостик, поначалу очень тонкий, расширяется в радиальном направлении, формируя двуслойную структуру (hemifusion diaphragm), образованную двумя внутренними липидными слоями. Затем эта диафрагма разрывается и образуется отверстие в мембранах (пора), которая расширяется за счет деполимеризации актиновых филаметов [4].



Mikroskopische

Untersuchungen

über

die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum

der

Thiere und Pflanzen

von

Dr. *Th. Schwann.*

Mit vier Kupfertafeln.

Berlin 1839.

Verlag der Sander'schen Buchhandlung.
(G. E. Reimer.)

155

V. Klasse.

Gewebe, die aus Zellen entstehen, deren Wände und deren Höhlen mit einander verschmelzen.

Der Bildungstypus bei dieser Klasse ist der: Es sind Anfangs selbstständige, d. h. mit einer eigenthümlichen Wand und Höhle versehene Zellen da, die wir primäre Zellen nennen wollen. Sie sind entweder a) rund oder cylindrisch, oder b) es sind sternförmige Zellen. Im ersten Falle legen sich die primären Zellen reihenweise an einander, dann verwachsen die zusammenstoßenden Stellen der Zellenwände, so daß zwischen je zwei der Reihe nach auf einander folgenden Zellenhöhlen nur einfache Scheidewände bleiben. Nun werden aber diese Scheidewände resorbirt, so daß die Höhlen der einzelnen Zellen in einander übergehen. Alsdann haben wir, statt einer Menge primärer Zellen, eine einzelne lange Zelle, die wir eine sekundäre Zelle nennen wollen. Die Höhle derselben besteht also aus den Höhlen der einzelnen Zellen, und die Zellenmembran der sekundären Zelle aus den verwachsenen Zellenmembranen der einzelnen primären Zellen, an denen aber die einander berührenden Stellen resorbirt sind. Die sekundäre Zelle wächst nun fort, wie eine selbstständige einfache Zelle. So scheint, so weit die weiter unten mitzutheilenden Beobachtungen reichen, der Bildungsprozeß bei den Muskeln und Nerven zu sein. Im zweiten Fall, nämlich wenn die primären Zellen sternförmige Zellen sind, legen sich nicht, wie bei den Nerven und Muskeln, die Zellenkörper reihenweise an einander, sondern die sternförmigen Zellen entstehen in größeren, von Cytoblastem oder Zellen anderer Art ausgefüllten Zwischenräumen. Die Fortsetzungen dieser Zellen aber stoßen auf einander, ihre Wände verwachsen an den Berührungsstellen und diese verwachsenen Zwischenwände werden dann resorbirt, so daß die Anfangs getrennten Zellenhöhlen kommu-

Рис. 1. Изображения некоторых страниц из монографии Т. Шванна «Микроскопические исследования о соответствии в структуре и росте животных и растений» (1839): титульный лист; раздел «Класс 5. Ткани, формирующиеся из клеток, стенки и полости (содержимое) которых сливаются друг с другом»; иллюстрации: 1 — мышца спины 3,5-дюймового плода свиньи; 2 — то же после обработки уксусной кислотой; 3 — мышца (волокно) плеча 7-дюймового плода свиньи; 4 — мышцы майского жука; 5 — мышечный пучок щуки; 6 — седалищный нерв 4-дюймового плода свиньи; 7 — мышца плеча 4-дюймового плода свиньи; 11 — капилляры хвоста головастика

Некоторые этапы слияния мембран, а именно удаление гидратной оболочки, окружающей клетки, а также образование двуслойной диафрагмы и расширение отверстия в мембране, требуют преодоления значительных энергетических барьеров, следовательно, не могут протекать спонтанно. В частности, в указанных процессах принимают участие фузогенные белки (фузогены) [4].

У млекопитающих, включая человека, описаны два фузогена — синцитины 1 и 2. Эти белки принимают участие в формировании синцитиотрофобласта [1]. Синцитин-1 присутствует на яйцеклетке, а его рецептор ASCT2 — на сперматозоиде [6]. Также экспрессия синцитина-1 выявлена в остеокластах [7] и миобластах [8]. Синцитин-2 обнаружен только в трофобласте, его рецептором является MFSD2a [9].

Синцитины представляют собой гликопротеины, состоящие из трех доменов: внеклеточного, трансмембранного и внутриклеточного. Благодаря мотиву «лейциновая застежка-молния» в трансмембранном домене синцитин-1 образует тример. Взаимодействие внеклеточного домена с рецептором ASCT2 приводит к серии конформационных изменений, которые завершаются проникновением участка синцитина, называемого фузогенным доменом, в мембрану другой клетки (рис. 3). После этого синцитиновый тример осуществляет изменение конформации, приводящее к слиянию двух мембран и образованию небольшого отверстия между ними, которое затем расширяется [5].

Существует и альтернативная модель слияния мембран. Согласно ей, основную роль в данном случае играют белковые трансмембранные каналы, которые взаимодействуют с аналогичными каналами на другой мембране [5].

Завершающий этап — образование гибридной клетки: происходит смешивание цитоплазм и приобретение нового фенотипа и профиля экспрессии генов [10]. Образовавшаяся гибридная клетка может иметь одно ядро, в таком случае она будет носить название синкарион, либо несколько ядер — гетерокарион. В зависимости от типа клеток, между которыми произошло слияние, различают гомотипическое слияние — между одинаковыми клетками (например, слияние моноцитоподобных клеток с образованием остеокластов) и гетеротипическое — между разными клетками (например, слияние сперматозоида и яйцеклетки) [11].

Оплодотворение как процесс слияния клеток

Оплодотворение является особым частным случаем fusion-феномена, который отличается от других типов слияния рядом особенностей [1]. Во-первых, в оплодотворении принимают участие две гаплоидные клетки, в то время как во всех остальных случаях сливаются либо диплоидные, либо полиплоидные. Во-вторых, после оплодотворения дальнейшие слияния становятся невозможны, так как реализуются механизмы, блокирующие полиспермию. Во всех остальных случаях клетки способны проходить через множество событий слияния и формировать крупные многоядерные структуры.

Непосредственно перед оплодотворением сперматозоиды претерпевают функциональные изменения, совокупность которых называется капацитацией.

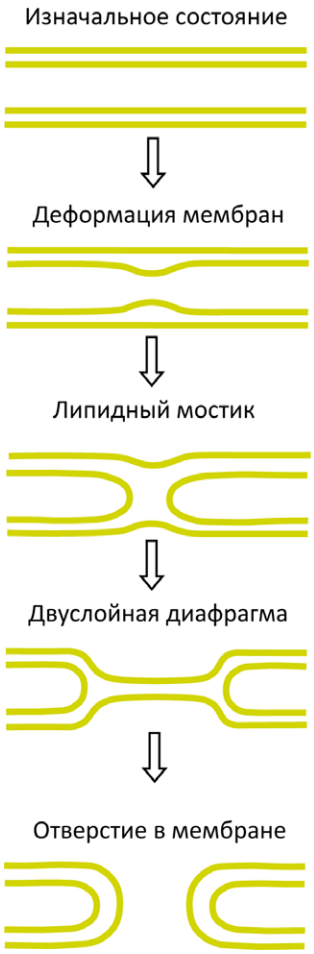


Рис. 2. Схема взаимодействия мембран при слиянии клеток. Пояснения в тексте. Из [5], с изм.

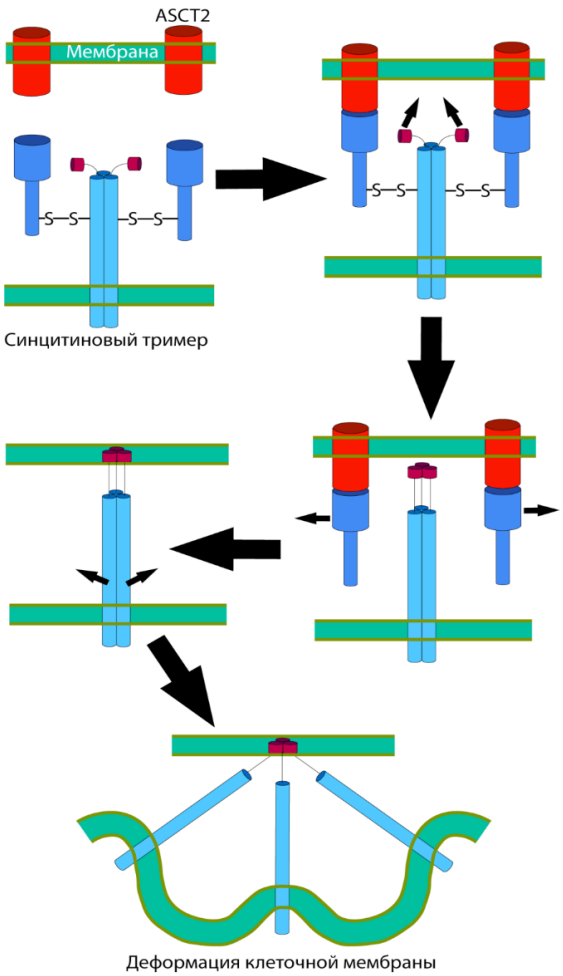


Рис. 3. Схема конформационных изменений синцитинового тримера, приводящих к слиянию клеток: красный — ASCT2, розовый — фузогенный домен синцитина; синий — домен, связывающий рецептор; голубой — остальные домены. Пояснения в тексте. Из [5] с изм.

У сперматозоидов увеличивается текучесть мембраны из-за эффлюкса холестерола, изменяется мембранный потенциал [12]. Затем происходит акросомная реакция, которая заключается в слиянии цитоплазматической мембраны сперматозоида и мембраны акросомы и последующем выбросе протеолитических ферментов. Данное слияние обеспечивается белком экваторином [13]. Акросомная реакция активируется контактом с блестящей оболочкой (zona pellucida), изменением концентрации прогестерона, либо протекает спонтанно [14]. Выделяемые при этом ферменты разрушают блестящую оболочку, что позволяет сперматозоиду слиться с яйцеклеткой.

Контактное взаимодействие гамет происходит на специализированных участках мембраны — экваториальной зоне сперматозоида и ворсинчатой зоне яйцеклетки [15]. Существует гипотеза, согласно которой на обеих мембранах имеются крупные мультимолекулярные комплексы, взаимодействующие друг с другом [14]. Для описания взаимодействия гамет предложено использовать термин «синапс», по аналогии с иммунологическим синапсом [16]. Среди множества белков, принимающих участие в слиянии (табл. 1), присутствует синцитин-1 и его рецептор ASCT-2, предположительно отвечающие за формирование отверстий в мембране [7, 17]. Точная роль синцитина-1 в оплодотворении не установлена.

Исключительно важную роль в процессе оплодотворения играет белок IZUMO1 — молекула межклеточной адгезии, относящаяся к суперсемейству иммуноглобулинов [18]. Этот белок перемещается с мембраны акросомы в экваториальную область сперматозоида по завершению акросомной реакции [14]. Функция IZUMO1 заключается в связывании белка Juno (фолатный рецептор 4), который расположен на яйцеклетке. IZUMO1 часто ошибочно описывается как фузогенный белок, однако он таковым не является, так как не имеет фузогенного домена, в отличие от истинного фузогена синцитина [19]. Процесс взаимодействия Juno и IZUMO1 протекает в три стадии (рис. 4). На первом этапе Juno распознает молекулу IZUMO1, после чего образовавшийся комплекс рецептор-лиганд димеризуется. Затем белок семейства протеиндисульфидизомераз «складывает» молекулу IZUMO1 пополам, погружая её внеклеточный домен в мембрану сперматозоида. После этого конформационного изменения Juno открепляется от рецептора и более не принимает участия в адгезии. Наконец, последняя стадия, заключается в том, что сложенный пополам димер IZUMO1 взаимодействует с пока не идентифицированным рецептором на оолемме [20]. Данные конформационные изменения требуются для того, чтобы сблизить мембраны клеток между собой и тем самым снизить необходимый уровень изменения свободной энергии, который требуется для образования липидного мостика между двумя мембранами.

На поверхности яйцеклетки имеются CD 81 и CD9 (тетраспанин 28 и 29 соответственно) [16]. Это небольшие мембранные белки, которые структурируют определенные участки мембраны, формируя так называемые домены, обогащенные тетраспанинами, и взаимодействуют с цитоскелетом и сигнальными молекулами [21]. Кроме того, белки этого семейства принимают участие в процессе слияния миобластов [22] и моноцитов [23].

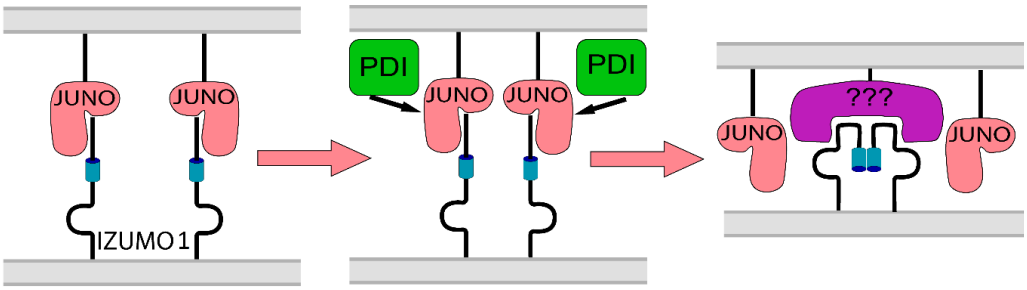


Рис. 4. Схема взаимодействия Juno и IZUMO1. Пояснения в тексте. Из [20] с изм.

CD9 принимает участие в процессе оплодотворения, однако его точная функция неизвестна. Показано, что CD9 локализуется на яйцеклетке в области микроворсинок — участке мембраны, в котором происходит слияние [24]. У мышей, нокаутных по гену белка CD9, изменена структура микроворсинок: они короче и тоньше [24]. Другая гипотеза предполагает, что CD9 является кофактором одного из белков адгезии и увеличивает его аффинность к рецепторам [16]. Не исключено также взаимодействие CD9 со специфическими рецепторами сперматозоида [25]. Также, согласно данным компьютерного моделирования, CD9 взаимодействует с интегринами, CD49, IZUMO1 и ADAM2 [26, 27]

В адгезии сперматозоида к яйцеклетке принимают участие белки семейства интегринов, в частности интегрин $\alpha6\beta1$, находящийся на мембране сперматозоида [17]. Предположительно, рецептором $\alpha6\beta1$ является фертиллин β (ADAM2) [28].

Таблица 1. Белки слияния половых клеток

Сперматозоид	Яйцеклетка
IZUMO1	Juno
Интегрин $\alpha6\beta1$	Тетраспанины 28 и 29 (CD81 и CD9)
Синцитин 1	Фертиллин β (ADAM2)
ASCT-2	ASCT-2

После завершения слияния со сперматозоидами происходит кортикальная реакция, в ходе которой яйцеклетка секретирует содержимое кортикальных гранул. Одним из выделяемых белков является овастацин — протеаза, которая расщепляет белок ZP2, входящий в состав блестящей оболочки. Разрушение ZP2 нарушает адгезию сперматозоидов к zona pellucida. Дополнительно происходит удаление Juno с мембраны яйцеклетки посредством везикулярного транспорта, а образующиеся при этом везикулы служат своего рода «ловушками» для других сперматозоидов [16].

Слияние клеток в трофобласте

Большое количество клеток в трофобласте сливаются между собой во время плацентации. На 15–21 сутки после оплодотворения образуется синцитиотрофобласт — крупная многоядерная структура, покрывающая ворсины хориона [29]. Его функция заключается в инвазии в эндометрий, питании эмбриона и освобождении последнего от метаболитов, газообмене между зародышем и организмом матери и выработке специфических плацентарных гормонов. Синцитиотрофобласт образуется путем слияния клеток цитотрофобласта [5].

В процессе слияния синцитиотрофобласта выделяют несколько этапов. На этапе коммитирования клетка останавливает клеточный цикл и экспрессирует специфические белки, необходимые для слияния. Коммитирование обеспечивается EGF (Epidermal Growth Factor, эпидермальный фактор роста), EGFR (EGF Receptor, рецептор эпидермального фактора роста), GM-CFS (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), LIF (Leukemia Inhibitory Factor, ингибирующий фактор лейкемии), MIC-1 (Macrophage Inhibitory Cytokine 1, ингибирующий цитокин макрофагов 1), активином А и хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) [5]. ХГЧ увеличивает транскрипцию генов белков, участвующих в слиянии: синцитинов, коннексина 43, кадгерина Е, а также увеличивает выработку ХГЧ другими клетками, тем самым обеспечивая положительную обратную связь. Механизм действия ХГЧ заключается в стимуляции рецептора LH/CG-R, что приводит к активации аденилатциклазы и протеинкиназы А и в итоге изменяет экспрессию генов белков, участвующих в слиянии. Помимо активирующих веществ, синцитий вырабатывает молекулы, замедляющие процесс слияния. Кандидатами на роль этих факторов являются TGFβ (transforming growth factor beta) и TNFα (tumor necrosis factor alpha) [5].

На этапе адгезии происходит образование межклеточных контактов. Адгезионные контакты состоят из Е-кадгерина и кадгерина-11 и участвуют в прикреплении клеток друг к другу [30]. Также Е-кадгерин в ассоциации с сигнальным комплексом β-катенина обеспечивает формирование плотных и щелевых контактов [31]. В дальнейшем внеклеточный домен Е-кадгерина отщепляется посредством ADAM12 [32]. Другой тип контактов — щелевые контакты — обеспечивают межклеточную коммуникацию — обмен малыми молекулами, ионами и белками. В состав щелевых контактов трофобласта входят коннексин 43, который формирует трансмембранные каналы и эзрин. К эзрину прикрепляется протеинкиназа А, которая, фосфорилируя коннексины, открывает и закрывает щелевые контакты, и тем самым контролирует межклеточную коммуникацию [33]. Плотные контакты имеют в своем составе мембранную гуанилаткиназу ZO-1 (Zona Occludens-1), которая обеспечивает межклеточную адгезию и стабилизацию целевых контактов путем взаимодействия с коннексином-43 [5].

В последнем этапе — слиянии мембран, участвуют фузогенные белки синцитины. Они обеспечивают слияние клеток путем взаимодействия с рецепторами: рецептором синцитина-1 является ASCT2, синцитина-2 — MFSD2a [34, 35]. Также в плаценте обнаружен ретровирусный белок супрессин, который конкурентно блокирует рецептор синцитина-1, ASCT-2. Предположительно, его роль заключается в торможении слияния вирусов с плацентой и повышении устойчивости фетоплацентарного барьера для патогенов [36].

Слияние миобластов

Скелетные мышцы человека состоят из мышечных волокон — симпластов, длина которых достигает нескольких сантиметров. Источником их развития служат стволовые клетки миотома, которые мигрируют в места закладок скелетных мышц. Из стволовых клеток образуются промиобласты, которые претерпевают несколько

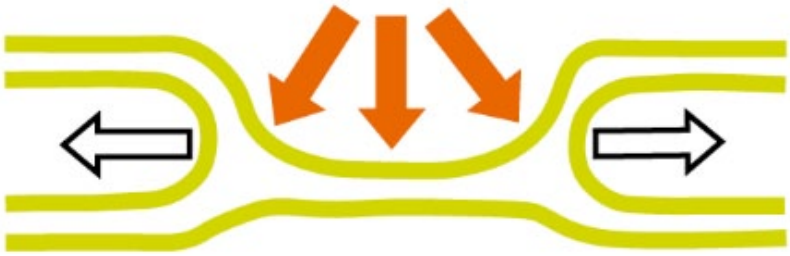


Рис. 5.
Предположительная функция циркулярных подосом. Подосома оказывает механическое воздействие (показано стрелками) на двуслойную диафрагму, ускоряя её формирование и расширение

митотических делений, образуя инициальные миобласты (миобластическая стадия гистогенеза). Инициальные миобласты путем слияния образуют миосимпласты (миосимпластическая стадия). Миосимпласты растут как за счет синтеза специфических мышечных белков, так и за счет слияния с миобластами [37]. В результате роста образуются первичные миотубы, которые своими концами прикрепляются к сухожилиям (стадия мышечных трубочек). Популяция миотуб экспрессирует медленную изоформу тяжелых цепей миозина [38]. Вблизи первичных миотуб из промиоцитов формируются новые симпластические центры, являющиеся предшественниками вторичных миотуб [37, 39]. Из вторичных миотуб формируются быстрые мышечные волокна [40]. Также из промиоцитов образуются клетки-сателлиты [37]. Финальная стадия — стадия мышечных волокон — заключается в росте и созревании мышечных трубочек с образованием зрелых мышечных волокон. Таким образом, две стадии эмбрионального миогенеза из четырех зависят от процессов слияния клеток. Кроме того, после повреждения мышцы происходит активация миосателлитоцитов, образование миобластов, их пролиферация и слияние друг с другом и с мышечными волокнами, за счет чего обеспечивается репаративная регенерация [2, 37]. Таким образом, процесс слияния клеток играет исключительно важную роль в развитии и восстановлении скелетной мышечной ткани.

Регуляцию миграции миобластов осуществляют интерлейкин 4, CD164 и маннозный рецептор, усиливающие скорость миграции. Однако простациклин, который замедляет миграцию миобластов, также ускоряет образование мышечных трубочек за счет того, что рецепторам малоподвижной клетки легче связаться с лигандами на мембране других клеток. Таким образом число образующихся мышечных трубочек зависит от соотношения концентраций позитивных и негативных регуляторов скорости миграции [41].

В адгезии миобластов участвуют нефрин [42], интегрины $\alpha 9\beta 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, и цитоплазматический адаптерный белок киндлин-2 [43, 44], М-кадгерин [45], неогенин, CD36, нефронектин [2], галектин [46]. Контакт первичных миобластов между собой происходит в особых участках мембраны (липидных рафтах), обогащенных фосфатидилсерином и холестеролом [47]. В них располагается стабилин-2, рецептор фосфатилилсерина, роль которого заключается в активации сигнальных путей ELMO/DOCK1/Rac1 и Gulp/Rac1 [48]. Оба сигнальных пути заканчиваются на Rac1, который является членом семейства малых ГТФаз. Данный белок активирует Arp 2/3, который инициирует полимеризацию актина, тем самым управляя цитоскелетом клетки. Также в реорганизацию актинового цитоскелета вовлечен динамин, который взаимодействует с множеством актин-связывающих белков, такими как профилин и контрактин [49]. Другим важным компонентом сигнальных путей, регулирующих слияние, является киназа FAK (Focal Adhesion Kinase, киназа фокальной адгезии), активирующаяся в ответ на связывание интегринами внеклеточных лигандов. Ингибирование аутофосфорилирования FAK во время миогенной дифференцировки никак не влияет на экспрессию генов, связанных с дифференцировкой, но останавливает слияние миобластов, что указывает на наличие важной функции FAK в слиянии [2].

В мышечной ткани млекопитающих обнаружен фузоген синцитин-1 [6]. Нокаут гена данного белка приводит к достоверному уменьшению количества мышечной ткани у самцов, но не у самок, что означает, что он не участвует в процессах слияния миобластов у особей женского пола [50]. В настоящее время считается, что именно синцитин-1 ответственен за различия в количестве мышечной ткани у самцов и у самок [51].

Кандидатом на роль фузогена является трансмембранный белок 8c (Tmem8c), также известный как Myomaker, который экспрессируется в скелетных мышцах [52]. Нокаут гена *myomaker* приводит к гибели мышиных эмбрионов из-за полного отсутствия скелетных мышечных волокон: в тканях обнаруживаются только одноядерные предшественники. Отсутствие Myomaker не влияет на уровень миогенина, миозина и MyoD, что говорит о том, что этот белок выполняет свою функцию после дифференцировки и участвует непосредственно в слиянии. Это предположение подтверждается тем, что искусственно вызванная экспрессия Myomaker на мезенхимальных стромальных клетках и на фибробластах придает им способность к слиянию с миобластами [52]. Однако модифицированные таким образом фибробласты сливаются лишь с миобластами, но не между собой, что указывает на присутствие дополнительного фактора слияния именно на миобластах. Таким фактором является белок Gm7325 (Myomegrer/Myomixer/Minion) [53]. Фибробласты с экспрессией Myomegrer способны сливаться с Myomaker-позитивными клетками. В отличие от Myomaker, отсутствие Myomegrer блокирует слияние не полностью. Вероятно, существуют и другие фузогенные факторы [53].

При исследовании миобластов плодовых мушек Drosophila melanogaster в местах контакта миобластов были обнаружены инвазивные подосомы, или инвазиосомы [54, 55]. Они представляют собой выпячивания мембраны, структурно сходные с подосомами. В организме человека инвазиосомы образуются в процессе трансцитоза лейкоцитов через эндотелий сосудов [56]. Похожие структуры участвуют в слиянии предшественников остеокластов, их предположительная функция заключается в сближении определенных участков клеточных мембран на максимально близкое расстояние, что облегчает формирование липидного мостика, а также в формировании и расширении мембранной поры в месте контакта мембран двух клеток (рис. 5).

Вполне вероятно, что в организме млекопитающих слияние миобластов происходит также с помощью инвазивных подосом. Есть несколько свидетельств в пользу данной гипотезы. Во-первых, в процессе слияния миобластов участвует большое количество белков, гомологичных таковым у дрозофил [54, 57], что свидетельствует об эволюционной консервативности этого процесса.

Во-вторых, существуют описания структур, напоминающих инвазиосомы. Многие авторы описывают филоподии и подосомы в культуре мышечных клеток [58–63]. Таким образом, есть основания считать, что инвазиосомы участвуют в миогистогенезе человека.

Слияние макрофагов

Слияние макрофагов приводит к образованию двух типов многоядерных клеток: остеокластов, предназначенных для резорбции костной ткани и гигантских клеток инородных тел и гигантских клеток гранулем. Молекулярные механизмы, обеспечивающие формирование этих клеток, имеют некоторые различия.

Формирование гигантских клеток инородных тел происходит под влиянием IL-4 и IL-13 [64]. Их эффект заключается в увеличении экспрессии белков, участвующих в слиянии (таких как e-кадгерин и DC-STAMP) и реализуется при помощи сигнального пути STAT-6 [64–66]. Также слияние усиливается под воздействием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, IL-17A и интерферона гамма [67]. Клетки Лангханса в туберкулезных гранулемах образуются под воздействием микобактериальных гликолипидов – фосфатидил-*мио*-инозитолманнозидов и липоманнанов. Эти вещества распознаются при помощи toll-подобного рецептора 2, что приводит к активации сигнального пути, включающего в себя ADAM9 и интегрин β1 [68]. Кроме этого, макрофаги экспрессируют на своей мембране рецептор TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2). TREM2 связан с адаптерным белком DAP12 [69], который влияет на экспрессию DC-STAMP и e-кадгерина [68, 70]. Лиганд TREM2 не известен, предположительно, он располагается на макрофагах [68]. Если это предположение верно, то макрофаги способны коммитироваться к слиянию только лишь за счет взаимодействия друг с другом. Следует отметить, что макрофаги в норме сливаются друг с другом без видимых внешних воздействий, и уровень такого слияния снижается при ингибировании активности DAP12 [71].

Для активации формирования остеокластов требуются другой набор цитокинов: RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) и макрофагальный колониестимулирующий фактор. RANKL связывается со своим рецептором RANK, находящимся на мембране предшественников остеобластов. Это событие приводит к активации фактора транскрипции NFATc1, что влечет за собой изменение транскрипции большого количества генов, происходящее при участии транскрипционного фактора NF-kB [72]. Под управлением RANK находится большая часть белков, влияющих на слияние макрофагов, за исключением CD44, CD47 и TREM2 [73]. Остеокласты увеличивают количество ядер не только посредством слияния, но и путем незавершенного цитокинеза. Данный процесс также регулируется при помощи RANK [74]. RANK не является единственным активатором NF-kB, другим активатором является цитоплазматический домен CD44 (рецептора гиалуроновой кислоты) [75].

Хемокин CCL2 является одним из факторов хемотаксиса макрофагов, а также способствует их слиянию, влияя на экспрессию DC-STAMP, MMP9 [76, 77]. Предположительно, рецептором CCL2 является мембранный белок DC-STAMP, который регулирует формирование остеокластов и гигантских клеток. Его инактивация приводит к нарушению слияния клеток без нарушения их функций [78]. Существует несколько гипотез насчет функций этой молекулы: участие в перестройках цитоскелета, выбор партнера для слияния, рецепция мембранного или растворимого белка [79]. Наличие в цитоплазматическом домене мотива ITIM указывает на роль DC-STAMP в проведении внутриклеточного сигнала. Кроме того, на остеокластах обнаружен сходный по строению белок OS-STAMP, который также оказывает значительное влияние на их формирование. Вероятно, DS-STAMP и OS-STAMP функционируют как димер [79]. Экспрессия обеих молекул регулируется с помощью STAT-1 и STAT-6 [80].

Адгезия макрофагов друг к другу происходит за счет E-кадгерина [71] и, вероятно, интегринов. Интегрины-β опосредуют адгезию макрофагов между собой под действием липидов клеточной стенки бактерий, антитела к интегринам-β 1 и 2 блокируют слияние in vitro. Однако, есть данные, что интегрины не обеспечивают адгезию макрофагов между собой, а участвуют в их прикреплении к субстрату [81].

Образование остеокластов сопровождается формированием циркулярных подосом. Известно, что в формировании этих структур принимают участие белок Tks5 и тирозинкиназа Src [72].

Перестройки цитоскелета, которые необходимы для образования подосом, включают в себя механизмы, аналогичные процессам в миобластах: фактор обмена гуаниновых нуклеотидов DOCK180 активирует малую ГТФазу Rac1, что приводит к передаче сигнала на белки, связанные с актином [81, 82]. Также в перестройках цитоскелета участвует динамин-2 [83]. Формирование гигантских клеток сопровождается образованием ламеллоподий, что происходит при участии Rac1 [81].

На этапе слияния плазмалемм происходят изменения в распределении фосфолипидов: в участках контакта фосфатидилсерин перемещается из внутреннего слоя мембраны в наружный [84]. Фосфолипиды распознаются scavenger-рецепторами CD36 [85]. Предположительно, распределение фосфолипидов на мембране изменяется с помощью пуринового рецептора P2X7: его непродолжительная активация изменяет расположение фосфатидилсерина на мембране [86]. P2X7 необходим для формирования всех типов гигантских клеток [68]. Наличие фосфатидилсерина на наружном слое мембраны является признаком, по которому макрофаги распознают (с помощью CD36) апоптотические тельца перед их фагоцитозом [87]. Чтобы избежать случайного фагоцитоза, данный процесс блокируется с помощью CD47 и его рецептора SIRP-a (MFR) [88].

В слиянии макрофагов принимают участие белки, влияющие на процесс слияния других клеток. В частности, на макрофагах обнаружена экспрессия синцитина-1 и коннексина-43, которые работают на поздних стадиях остеокластогенеза [89, 90]. Доказано, что в слиянии участвует ADAM12, однако функция этого белка не ясна [91]. Тетраспанины CD9 и CD81 тормозят образование гигантских клеток из макрофагов, хотя усиливают слияние миобластов и процесс оплодотворения [17, 92]. Предположительно, эти тетраспанины оказывают ингибирующий эффект на матриксную металлопротеазу MMP9 [93], которая отщепляет внеклеточные домены различных мембранных белков, переводя их в активную форму, либо способствуя максимальному сближению мембран [76]. Примечательно, что одновременный нокаут CD9 и CD81 способствует значительному увеличению уровня слияния. Другой тетраспанин CD63, напротив, способствует слиянию макрофагов [93].

Гетеротипическое слияние клеток костномозгового происхождения

Костный мозг является источником клеток, способных сливаться с множеством других видов клеток человеческого организма. Стромальные клетки костного мозга способны сливаться с миобластами [94],

гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), предположительно, сливаются с гепатоцитами [95] и энтероцитами [96], а также между собой [97]. К слиянию с кардиомиоцитами, нейронами Пуркинье и гепатоцитами способны как клетки миелоидного ряда, так и лимфоциты [98].

Слияние клеток, образовавшихся в костном мозге, с клетками печени было подтверждено во время экспериментов на мышах с мутацией в гене *Fah* (фумарил-ацетоацетат-гидролаза): после пересадки костного мозга от здоровой мыши к мутанту, в гепатоцитах обнаруживалась экспрессия *Fah*, а при пересадках от самцов к самкам в некоторых гепатоцитах появлялась Y-хромосома [99]. Следует отметить, что, хотя у взрослого человека 30–40% гепатоцитов являются полиплоидными, большая их часть образуется из-за нарушения цитокинеза, а не путем слияния [100]. Незначительное количество многоядерных гепатоцитов (менее 1 клетки на 30000000) образуются в результате гомотипического слияния [101]. Однако, некоторые исследователи [102] отрицают возможность слияния ГСК с гепатоцитами. По одной из версий, данное слияние происходит спонтанно из-за того, что у модельных животных мембрана гепатоцитов была повреждена токсическими агентами, которые использовались для изучения процессов повреждения и регенерации печени. Кроме того, это явление обнаружено только у модельных животных, но не у человека.

Другой вид клеток, способный к слиянию с клетками костного мозга, — нейроны Пуркинье [7]. То, что двухъядерные нейроны в мозжечке образуются именно путем слияния, было доказано экспериментами с пересадкой костного мозга мышей от GPF-позитивных доноров к GFP-негативным реципиентам противоположного пола (GPF-зеленый флуоресцентный белок) [103]. Со временем гибридные клетки прекращали экспрессию белков CD11b и CD45, характерных для клеток костномозгового происхождения, и начинали экспрессировать зеленый флуоресцентый белок GFP, который находился под контролем промотора L7-pcp-2, специфичного для клеток Пуркинье. Эти наблюдения указывают на то, что в донорском ядре началась экспрессия нейрональных генов [103].

Количество слияний клеток костномозгового происхождения с клетками других тканей значительно увеличивается если в этих тканях протекает воспалительный процесс, и снижается под воздействием противовоспалительных препаратов (преднизолон) [11, 104], что указывает связь этого феномена с воспалением. Однако, имеющихся данных явно недостаточно, чтобы можно было сделать фундаментальные выводы. Данное явление требует дальнейшего тщательного изучения. Суммарные данные о белках, задействованных на различных этапах клеточного слияния, представлены в таблице 2.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Благодарности

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-30066).

Таблица 2. Белки, задействованные на различных этапах слияния клеток

Событие	Коммитирование	Миграция	Адгезия	Слияние
Оплодотворение	—	—	IZUMO1, Juno TSSK6 CD9 CD81	Синцитин1 ASCT2
Формирование трофобласта	EGF/EGFR LIF GM-CSF Активин А ХГЧ	—	Е-кадгерин Кадгерин-11 ZO-1 Эзрин Коннексин-43	синцитин-1 ASCT2, синцитин-2 MFSD2a
Слияние миобластов	—	IL-4 Маннозный рецептор CD164 Простациклин	Нефрин Интегрины Киндлин Е-кадгерин Неогенин Нефронектин	Синцитины (мужчины) Myomaker? Myomerger?
Слияние макрофагов	IL-4 IL-13 RANK TLR-2 TREM-2 DAP-12 M-CSF CD44 CCL2 DC-STAMP	CCL2 DC-STAMP	Е-кадгерин Интегрины CD36 Коннексин-43 MMP9 Тетраспанины	P2X7 Синцитины

ЛИТЕРАТУРА:

1. Batsida-Ruiz D., Van Hoesen K., Cohen M. The dark side of cell fusion. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17(5). doi: 10.3390/ijms17050638.
2. Hindi S.M., Tajrishi M.M., Kumar A. Signaling Mechanisms in Mammalian Myoblast Fusion. Sci. Signal. 2013; 6(272): re2. doi: 10.1126/scisignal.2003832.
3. Ishii M., Saeki Y. Osteoclast cell fusion: mechanisms and molecules. Modern Rheumatology 2008; 18(3): 220–7.
4. Hernandez J.M., Podbilewicz B. The hallmarks of cell-cell fusion. Development 2017; 144(24): 4481–95.
5. Gerbaud P., Pidoux G. Review: An overview of molecular events occurring in human trophoblast fusion. Placenta 2015; 36 Suppl 1: 35–42.
6. Bjerregaard B., Lemmen J.G., Petersen M.R. et al. Syncytin-1 and its receptor is present in human gametes. J. Assist. Reprod. Genet. 2014; 31(5): 533–9.

7. Søe K., Andersen T.L., Hobolt-Pedersen A.S. et al. Involvement of human endogenous retroviral syncytin-1 in human osteoclast fusion. Bone 2011; 48(4): 837–46.
8. Bjerregard B., Ziomkiewicz I., Schulz A. et al. Syncytin-1 in differentiating human myoblasts: relationship to caveolin-3 and myogenin. Cell Tissue Res. 2014; 357(1): 355–62.
9. Lokossou A.G., Toudic C., Barbeau B. Implication of Human Endogenous Retrovirus Envelope Proteins in Placental Functions. Viruses 2014; 6(11): 4609–27.
10. Palermo A., Doyonnas R., Bhutani N. et al. Nuclear reprogramming in heterokaryons is rapid, extensive, and bidirectional. FASEB Journal 2009; 23(5): 1431–40.
11. Kemp K., Wilkins A., Scolding N. Cell fusion in the brain: two cells forward, one cell back. Acta Neuropathol. 2014; 128(5): 629–38.
12. Tash J.S., Means A.R. Cyclic adenosine 3',5' monophosphate, calcium and protein phosphorylation in flagellar motility. Biol. Reprod. 1983; 28(1): 75–104.
13. Sebkova N., Ded L., Vesela K. et al. Progress of sperm IZUMO1 relocation during spontaneous acrosome reaction. Reproduction 2013; 147(2): 231–40.
14. Inoue N., Ikava M., Okabe M. The mechanism of sperm-egg interaction and the involvement of IZUMO1 in fusion. Asian J. Androl. 2011; 13(1): 81–7.
15. Stein K.K., Primakoff P., Myles D. Sperm-egg fusion: events at the plasma membrane. J. Cell Sci. 2004; 117(Pt 26): 6269–74.
16. Krauchunas A.R., Marcello M.R., Singson A. The molecular complexity of fertilization: Introducing the concept of a fertilization synapse. Mol. Reprod. Dev. 2016; 83(5): 376–86.
17. Barraud-Lange V., Naud-Barriant N., Saffar L. Alpha6beta1 integrin expressed by sperm is determinant in mouse fertilization. BMC Dev Biol. 2007; 7: 102. doi: 10.1186/1471-213X-7-102.
18. Inoue N., Hamada D., Kamikubo H. et al. Molecular dissection of IZUMO1, a sperm protein essential for sperm-egg fusion. Development 2013; 140(15): 3221–9.
19. Bianchi E., Doe B., Goulding D. et al. Juno is the egg Izumo receptor and is essential for mammalian fertilization. Nature 2014; 508(7497): 483–7.
20. Inoue N., Hagihara Y., Wright D. et al. Oocyte-triggered dimerization of sperm IZUMO1 promotes sperm-egg fusion in mice. Nat. Commun. 2015; 6:8858. doi: 10.1038/ncomms9858.
21. Termini C.M., Gillette J.M. Tetraspanins Function as Regulators of Cellular Signaling. Front. Cell. Dev. Biol. 6; 5: 34. doi: 10.3389/fcell.2017.00034.
22. Tachibana I., Hemler M.E. Role of transmembrane 4 superfamily (TM4SF) proteins CD9 and CD81 in muscle cell fusion and myotube maintenance. J. Cell Biol. 1999; 146(4): 893–904.
23. Takeda Y., Tachibana I., Miyado K. Tetraspanins CD9 and CD81 function to prevent the fusion of mononuclear phagocytes. J. Cell Biol. 2003; 161(5): 945–56.
24. Le Naour F., Rubinstein E., Jasmin C. et al. Severely reduced female fertility in CD9-deficient mice. Science 2000; 287(5451): 319–21.
25. Klinovska K., Sebkova N., Dvorakova-Hortova K. Sperm-Egg fusion: a molecular enigma of mammalian reproduction. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15(6): 10652–68.
26. Jahromi S., Shamsir M. Construction and Analysis of the Cell Surface's Protein Network for Human Sperm-Egg Interaction. ISRN Bioinformatics 2013: doi:10.1155/2013/962760.
27. Sabetian S., Shamsir M.S., Abu Naser M. Functional features and protein network of human sperm-egg interaction. Syst. Biol. Reprod. Med. 2014; 60(6): 329–37.
28. Chen H., Sampson N.S. Mediation of sperm-egg fusion: evidence that mouse egg alpha6beta1 integrin is the receptor for sperm fertilin beta. Chemistry & Biology 1999; 6(1): 1–10.
29. Gauster M., Moser G., Orendi K. et al. Factors Involved in Regulating Trophoblast Fusion: Potential Role in the Development of Preeclampsia. Placenta 2009; 30 Suppl A: 49–54.
30. Getsios S., MacCalman C.D. Cadherin-11 modulates the terminal differentiation and fusion of human trophoblastic cells in vitro. Dev. Biol. 2003; 257(1): 41–54.
31. Getsios S., Chen G.T., MacCalman C.D. Alpha-, beta-, gamma-catenin, and p120(CTN) expression during the terminal differentiation and fusion of human mononucleate cytotrophoblasts in vitro and in vivo. Mol. Reprod. Dev. 2001; 59(2): 168–77.
32. Aghababaei M., Hogg K., Perdu S. et al. ADAM12-directed ectodomain shedding of E-cadherin potentiates trophoblast fusion. Cell Death Differ. 2015; 22(12): 1970–84.
33. Pidoux G., Gerbaud P., Dompierre J. et al. PKA-ezrin-connexin 43 signaling complex controls gap junction communication and thereby trophoblast cell fusion. J. Cell Sci. 2014; 127(Pt 19): 4172–85.
34. Kudo Y., Boyd C.A. Changes in expression and function of syncytin and its receptor, amino acid transport system B(0) (ASCT2), in human placental choriocarcinoma BeWo cells during syncytialization. Placenta 2002; 23(7): 536–41.
35. Toufaily C., Vargas A., Lemire M. et al. MFSD2a, the Syncytin-2 receptor, is important for trophoblast fusion. Placenta 2013; 34(1): 85–8.
36. Sugimoto J., Sugimoto M., Bernstein H. et al. A novel human endogenous retroviral protein inhibits cell-cell fusion. Sci. Rep. 2013; 3: 1462. doi: 10.1038/srep01462.
37. Данилов Р.К. Руководство по гистологии. Том 1. 2-е издание, исправленное и дополненное. СПб: СпецЛит; 2011.
38. Kelly A.M., Rubinstein N.A. Why are fetal muscles slow? Nature 1980; 288: 266–9.
39. Duxson M.J., Usson Y., Harris A.J. The origin of secondary myotubes in mammalian skeletal muscles: ultrastructural studies. Development 1989; 107: 743–50.
40. Matsakas A., Otto A., Elashry M.I. et al. Altered primary and secondary myogenesis in the myostatin-null mouse. Rejuvenation Res. 2010; 13(6): 717–27.
41. Zhou X., Platt J.L. Molecular and Cellular Mechanisms of Mammalian Cell Fusion. Adv. Exp. Med. Biol. 2011; 713: 33–64.
42. Sohn R.L., Huang P., Kawahara G. et al. A role for nephrin, a renal protein, in vertebrate skeletal muscle cell fusion. PNAS USA 2009; 106(23): 9274–9.
43. Lafuste P., Sonnet C., Chazaud B. et al. ADAM12 and alpha9beta1 integrin are instrumental in human myogenic cell differentiation. Mol. Biol. Cell 2005; 16(2): 861–70.
44. Schwander M., Leu M., Stumm M. et al. Beta1 integrins regulate myoblast fusion and sarcomere assembly. Dev. Cell 2003; 4(5): 673–85.
45. Hollnagel A., Grund C., Franke W.W. et al. The cell adhesion molecule M-cadherin is not essential for muscle development and regeneration. Mol. Cell. Biol. 2002; 22(13): 4760–70.
46. Georgiadis V., Stewart H.J., Pollard H.J. Lack of galectin-1 results in defects in myoblast fusion and muscle regeneration. Dev. Dyn. 2007; 236(4): 1014–24.
47. Demonbreun A.R., Biersmith B.H., McNally E.M. Membrane fusion in muscle development and repair. Semin. Cell Dev. Biol. 2015; 45: 48–56.
48. Kim G.W., Park S.Y., Kim I.S. Novel function of stabilin-2 in myoblast fusion: the recognition of extracellular phosphatidylserine as a "fuse-me" signal. BMB Rep. 2016; 49(6): 303–4.
49. Shin N.Y., Choi H., Neff L. et al. Dynamin and endocytosis are required for the fusion of osteoclasts and myoblasts. Journal of Cellular Biology 2014; 207(1): 73–89.
50. Redelsperger F., Raddi N., Bacquin A. et al. Genetic Evidence That Captured Retroviral Envelope syncytins Contribute to Myoblast Fusion and Muscle Sexual Dimorphism in Mice. PLoS Genet. 2016; 12(9): e1006289. doi:10.1371/journal.pgen.1006289.
51. Frese S., Ruebner M., Suhr F. et al. Long-Term Endurance Exercise in Humans Stimulates Cell Fusion of Myoblasts along with Fusogenic Endogenous Retroviral Genes In Vivo. PLoS One 2015; 10(7): e0132099. doi: 10.1371/journal.pone.0132099.
52. Millay D.P., O'Rourke F.R., Sutherland L.B. et al. Myomaker: A membrane activator of myoblast fusion and muscle formation. Nature 2013; 499(7458): 301–5.
53. Quinn M.E., Goh Q., Kurosaka M. et al. Myomerger induces fusion of non-fusogenic cells and is required for skeletal muscle development. Nat. Commun. 2017; 8: 15665. doi: 10.1038/ncomms15665.
54. Kim J.H., Jin P., Duan R. et al. Mechanisms of myoblast fusion during muscle development. Curr. Opin. Genet. Dev. 2015; 32: 162–70.
55. Sung B.H., Weaver A. Cell-cell fusion: a new function for invadosomes. Curr. Biol. 2011; 21(3): 121–3.
56. Carman C.V., Sage P.T., Sciuto T.E. et al. Transcellular diapedesis is initiated by invasive podosomes. Immunity 2007; 26(6): 784–97.
57. Abmayr S.M., Pavlath G.K. Myoblast fusion: lessons from flies and mice. Development 2012; 139(4): 641–56.
58. Yoon S., Molloy M.J., Wu M.P. et al. C6ORF32 is upregulated during muscle cell differentiation and induces the formation of cellular filopodia. Dev. Biol. 2007; 301(1): 70–81.
59. Mukai A., Hashimoto N. Localized cyclic AMP-dependent protein kinase activity is required for myogenic cell fusion. Exp. Cell Res. 2008; 314(2): 387–97.
60. Mukai A., Kurisaki T., Sato S.B. et al. Dynamic clustering and dispersion of lipid rafts contribute to fusion competence of myogenic cells. Exp. Cell Res. 2009; 315(17): 3052–63.
61. Nowak S.J., Nahirney P.C., Hadjantonakis A.K. et al. Nap1-mediated actin remodeling is essential for mammalian myoblast fusion. J. Cell Sci. 2009; 122(Pt 18): 3282–93.
62. Städler B., Blättler T.M., Franco-Obregón A. Time-lapse imaging of In Vitro myogenesis using atomic force microscopy. J. Microsc. 2010; 237(1): 63–9.
63. Шурыгина О.В. Ямщиков Н.В. Абрамов В.Н. и соавт. Эмбриональное развитие мышечных тканей стенки влагалища крыс. Фундаментальные исследования 2014; 7(часть 4): 812–6.
64. Helming L., Gordon S. The molecular basis of macrophage fusion. Immunobiology 2007; 212(9–10): 785–93.
65. Moreno J.L., Mikhailenko I., Tondravi M.M. et al. IL-4 promotes the formation of multinucleated giant cells from macrophage precursors by a STAT6-dependent, homotypic mechanism: contribution of E-cadherin. J. Leukoc. Biol. 2007; 82(6): 1542–53.
66. Yagi M., Ninomiya K., Fujita N. et al. Induction of DC-STAMP by alternative activation and downstream signaling mechanisms. J. Bone Miner. Res. 2007; 22(7): 992–1001.
67. Helming L., Gordon S. Molecular mediators of macrophage fusion. Trends Cell Biol. 2009; 19(10): 514–22.
68. Brodbeck W.G., Anderson J.M. Giant cell formation and function. Curr. Opin. Hematol. 2009; 16(1): 53–7.

69. Peng Q., Malhotra S., Torchia J.A. et al. TREM2- and DAP12-dependent activation of PI3K requires DAP10 and is inhibited by SHIP1. Sci. Signal. 2010; 3(122): ra38. doi: 10.1126/scisignal.2000500.

70. Vivier E., Nunès J.A., Vély F. Natural killer cell signaling pathways. Science 2004; 306(5701): 1517–9.

71. Helming L., Tomasello E., Kyriakides T.R. et al. Essential role of DAP12 signaling in macrophage programming into a fusion-competent state. Sci. Signal. 2008; 1(43): ra11. doi: 10.1126/scisignal.1159665.

72. Oikawa T., Oyama M., Kozuka-Hata H. et al. Tks5-dependent formation of circumferential podosomes/invadopodia mediates cell-cell fusion. J. Cell Biol. 2012; 197(4): 553–68.

73. Xing L., Xiu Y., Boyce B.F. Osteoclast fusion and regulation by RANKL-dependent and independent factors. World J. Orthop. 2012; 3(12): 212–22.

74. Takegahara N., Kim H., Mizuno H. et al. Involvement of Receptor Activator of Nuclear Factor-κB Ligand (RANKL)-induced Incomplete Cytokinesis in the Polyploidization of Osteoclasts. J. Biol. Chem. 2016; 291(7): 3439–54.

75. Cui W., Ke J.Z., Zhang Q. et al. The intracellular domain of CD44 promotes the fusion of macrophages. Blood 2006; 107(2): 796–805.

76. Miyamoto K., Ninomiya K., Sonoda K. et al. MCP-1 expressed by osteoclasts stimulates osteoclastogenesis in an autocrine/paracrine manner. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2009; 383(3): 373–7.

77. MacLauchlan S., Skokos E.A., Meznarich N. et al. Macrophage fusion, giant cell formation, and the foreign body response require matrix metalloproteinase 9. J. Leukoc. Biol. 2009; 85(4): 617–26.

78. Yagi M., Miyamoto T., Sawatani Y. et al. DC-STAMP is essential for cell-cell fusion in osteoclasts and foreign body giant cells. J. Exp. Med. 2005; 202(3): 345–51.

79. Chiu Y.H., Ritchlin C.T. DC-STAMP: A Key Regulator in Osteoclast Differentiation. J. Cell. Physiol. 2016; 231(11): 2402–7.

80. Miyamoto H., Katsuyama E., Miyauchi Y. et al. An essential role for STAT6-STAT1 protein signaling in promoting macrophage cell-cell fusion. J. Biol. Chem. 2012; 287(39): 32479–84.

81. Jay S.M., Skokos E., Laiwalla F. et al. Foreign body giant cell formation is preceded by lamellipodia formation and can be attenuated by inhibition of Rac1 activation. Am. J. Pathol. 2007; 171(2): 632–40.

82. Pajcini K.V., Pomerantz J.H., Alkan O. et al. Myoblasts and macrophages share molecular components that contribute to cell-cell fusion. J. Cell Biol. 2008; 180(5): 1005–19.

83. Verma S.K., Leikina E., Melikov K. et al. Late stages of the synchronized macrophage fusion in osteoclast formation depend on dynamin. Biochem. J. 2014; 464(3): 293–300.

84. van den Eijnde S.M., van den Hoff M.J., Reutelingsperger C.P. et al. Transient expression of phosphatidylserine at cell-cell contact areas is required for myotube formation. J. Cell Sci. 2001; 114(Pt. 20): 3631–42.

85. Helming L., Winter J., Gordon S. The scavenger receptor CD36 plays a role in cytokine-induced macrophage fusion. J. Cell Sci. 2009; 122(Pt. 4): 453–9.

86. Lemaire I., Falzoni S., Leduc N. et al. Involvement of the purinergic P2X7 receptor in the formation of multinucleated giant cells. Biochem. J. 2014; 464(3): 293–300.

87. Greenberg M.E., Sun M., Zhang R. et al. Oxidized phosphatidylserine-CD36 interactions play an essential role in macrophage-dependent phagocytosis of apoptotic cells. J. Exp. Med. 2006; 203(12): 2613–25.

88. Lundberga P., Koskinena C., Baldockc P.O. et al. Osteoclast formation is strongly reduced both in vivo and in vitro in the absence of CD47/SIRPα-interaction. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007; 352(2): 444–8.

89. Hobolt-Pedersen A.S., Delaisse J.N., Søe K. Osteoclast Fusion is Based on Heterogeneity Between Fusion Partners. Calcif. Tissue Int. 2014; 95(1): 73–82.

90. Møller A.M., Delaisse J.M., Søe K. Osteoclast Fusion: Time-Lapse Reveals Involvement of CD47 and Syncytin-1 at Different Stages of Nuclearity. J. Cell. Physiol. 2017; 232(6): 1396–403.

91. Miyamoto T. STATs and macrophage fusion. JAKSTAT 2013; 2(3): e24777. doi: 10.4161/jkst.24777.

92. Takeda Y., He P., Tachibana I. et al. Double deficiency of tetraspanins CD9 and CD81 alters cell motility and protease production of macrophages and causes chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in mice. J. Biol. Chem. 2008; 283(38): 26089–97.

93. Parthasarathy V., Martin F., Higginbottom A. et al. Distinct roles for tetraspanins CD9, CD63 and CD81 in the formation of multinucleated giant cells. Immunology 2009; 127(2): 237–48.

94. Shi D., Reinecke H., Murry C.E. et al. Myogenic fusion of human bone marrow stromal cells, but not hematopoietic cells. Blood 2004; 104(1): 290–4.

95. Körbling M., Katz R.L., Khanna A. Hepatocytes and epithelial cells of donor origin in recipients of peripheral-blood stem cells. N. Eng. J. Med. 2002; 346(10): 738–46.

96. de Jong J.H., Rodermond H.M., Zimberlin C.D. et al. Fusion of intestinal epithelial cells with bone marrow derived cells is dispensable for tissue homeostasis. Sci. Rep. 2012; 2: 271. doi: 10.1038/srep00271.

97. Skinner A.M., Grompe M., Kurre P. Intra-hematopoietic cell fusion as a source of somatic variation in the hematopoietic system. J. Cell Sci. 2012; 125(12): 2837–43.

98. Nygren J.M., Liuba K., Breitbach M. et al. Myeloid and lymphoid contribution to non-haematopoietic lineages through irradiation-induced heterotypic cell fusion. Nat. Cell Biol. 2008; 10(5): 584–92.

99. Wang X., Willenbring H., Akkari Y. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. Nature 2003; 422(6934): 897–901.

100. Gentric G., Desdouets C. Polyploidization in liver tissue. Am. J. Pathol. 2014; 184(2): 322–31.

101. Willenbring H., Bailey A.S., Foster M. et al. Myelomonocytic cells are sufficient for therapeutic cell fusion in liver. Nat. Med. 2004; 10(7): 744–8.

102. Masson S., Harrison D.J., Plevris J.N. et al. Potential of Hematopoietic Stem Cell Therapy in Hepatology: A Critical Review. Stem Cells 2004; 22(6): 897–907.

103. Weimann J.M., Johansson C.B., Trejo A. et al. Stable reprogrammed heterokaryons form spontaneously in Purkinje neurons after bone marrow transplant. Nat. Cell Biol. 2003; 5(11): 959–66.

104. Davies P.S., Powell A.E., Swain J.R. et al. Inflammation and Proliferation Act Together to Mediate Intestinal Cell Fusion. PLoS One 2009; 4(8): e6530. doi: 10.1371/journal.pone.0006530.

Поступила: 20.04.2018