

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika

MARTYNA POPRZECZKO, EWA JOACHIMIAK, DOROTA WŁOGA, HANNA FABCZAK

Pracownia Cytoszkieletu i Biologii Rzęsek Zakład Biologii Komórki Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN Pasteura 3, 02-093 Warszawa, Polska E-mail: h.fabczak@nencki.gov.pl

BIOGENEZA RZĘSKI PIERWOTNEJ

WSTĘP

Rzęski pierwotne to wyspecjalizowane, krótkie, pojedyncze i nieruchome wypustki zlokalizowane na powierzchni niemal wszystkich komórek człowieka. Rzęska pierwotna jest strukturą postmitotyczną, obecna w komórce podczas fazy G0/G1 i ulega resorpcji przed wejściem komórek w mitozę. Proces tworzenia rzęski jest wieloetapowy i precyzyjnie kontrolowany przez wiele czynników ściśle związanych z cyklem komórkowym. Dzięki licznym receptorom błonowym, rzęska pierwotna pośredniczy w odbieraniu i przekazywaniu bodźców chemicznych lub fizycznych ze środowiska do wnętrza komórki. Tym samym, rzęska pierwotna odgrywa niezwykle ważną rolę w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu większości tkanek i narządów, a w efekcie w utrzymaniu prawidłowej homeostazy organizmu (SINGLA i REITER 2006, BERBARI i współaut. 2009, CARDE-NAS- RODRIGEZ i BADANO 2009). U człowieka zmiany w strukturze, nieprawidłowe funkcjonowanie rzęsek lub zaburzenia w procesie ciliogenezy (tj. procesie tworzenia rzęski), prowadzą do rozwoju wielonarządowych chorób, tzw. ciliopatii (ang. ciliopathies, cilia-related diseases), otyłości, a nawet nowotworzenia (GHERMAN i współaut. 2006, FLIEGAUF i współaut. 2007).

STRUKTURA RZĘSKI PIERWOTNEJ

W odróżnieniu od rzęski ruchomej (patrz URBAŃSKA i współaut. w tym zeszycie KO-SMOSU), szkielet rzęski pierwotnej, tzw. aksonema, zbudowany jest jedynie z dzie-

więciu par mikrotubul obwodowych. Mikrotubule te są przedłużeniem dwóch, z trzech mikrotubul budujących szkielet ciałka podstawowego (patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMOSU). W przeciwieństwie do rzęsek ruchomych, rzęska pierwotna nie posiada pary mikrotubul centralnych oraz towarzyszacych mikrotubulom makrokompleksów, ale nie można wykluczyć obecności wzdłuż mikrotubul drobnych kompleksów białkowych i/lub pojedynczych białek niewidocznych w klasycznej mikroskopii elektronowej. Ciałko podstawowe rzęski pierwotnej jest przekształconą centriolą matczyną. Jest ono zakotwiczone w błonie komórkowej za pomocą włókien przejściowych (ang. transition fibers), które powstają z 9 dystalnych wypustek (tzw. włókien) centrioli matczynej (ang. distal appendage, DAP), rozchodzących się promieniście, od końca dystalnego ciałka podstawowego do błony komórkowej (Ryc. 1). Oprócz wypustek dystalnych, na końcu dystalnym centrioli matczynej znajduje się 1-9 wypustek subdystalnych (ang. subdistal appendage, SAP), które w ciałku podstawowym przekształcają się w tzw. stopy podstawne (ang. basal foot) (KOBAYASHI i Dynlacht 2011, Tanos i współaut. 2013; patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMO-SU). Pomiędzy ciałkiem podstawowym a aksonemą znajduje się tzw. strefa przejściowa (ang. transition zone, TZ) (patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMOSU). Struktura ta pełni funkcję sita molekularnego w selektywnym transporcie białek z cytoplazmy do rzęski (NACHURY i współaut. 2010, ISHIKAWA i MARSHALL 2011) i wchodzi w skład tzw. bariery rzęskowej (ang. ciliary gate) (GAR-

Słowa kluczowe: ciliogeneza, ciliopatie, cykl komórkowy, rzęska pierwotna



Ryc. 1. Schemat budowy rzęski pierwotnej na poziomie ultrastrukturalnym.

Aksonema rzęski zbudowana z 9 par mikrotubul obwodowych (tubula A i tubula B) będących przedłużenie mikrotubul ciałka podstawowego, na obwodzie którego występuje 9 tripletów tubul (oprócz tubuli A i B również tubula C). Ciałko podstawowe powstaje z centrioli matczynej, która w odróżnieniu od centrioli potomnej, z którą połączone jest włóknami łączącymi, na końcu dystalnym ma wypustki subdystalne i wypustki dystalne. Wypustki subdystalne przekształcają się w stopę podstawną, z wypustek dystalnych powstają włókna przejściowe, za pomocą których ciałko podstawowe zakotwiczone jest w błonie komórkowej. Pomiędzy aksonemą a ciałkiem podstawowym występuje strefa przejściowa (TZ), która charakteryzuje się obecnością pierścienia septynowego i łączników Y. Pęcherzyki transportujące białka rzęskowe łączą się z błoną tworzącą kieszeń rzęskową lub z błoną około rzęskową do której od strony cytoplazmy wiążą się mikrofilamenty aktynowe. Aksonema otoczona jest błoną rzęskową, będącą przedłużeniem błony komórkowej.

CIA-GONZALO i REITER 2017), zbudowanej, oprócz TZ, z włókien przejściowych, pierścienia septynowego i nukleoporyn (GARCIA--GONZALO i REITER 2017). Rzęska pierwotna otoczona jest błoną rzęskową, która wprawdzie jest kontynuacją błony komórkowej, ale różni się od niej składem białkowym i lipidowym (ISHIKAWA i MARSHALL 2011). W wielu typach komórek, u podstawy rzęski pierwotnej znajduje się zagłębienie (struktura/domena błonowa), tzw. kieszeń rzęskowa (ang. ciliary pocket), która jest miejscem przyłączania pęcherzyków wędrujących do rzęski na drodze transportu pęcherzykowego oraz zakotwiczania mikrofilamentów aktynowych (BENMERAH 2013).

BIOGENEZA RZĘSKI PIERWOTNEJ (CILIOGENEZA) A CYKL KOMÓRKOWY

Biogeneza rzęski pierwotnej (ciliogeneza) to złożony, wieloetapowy i wielopoziomowo regulowany proces, ściśle związany z cyklem komórkowym. Rzęska pierwotna jest strukturą postmitotyczną, występującą na powierzchni komórek w fazie G1/G0 i jest resorbowana przed wejściem komórek w podział (PEDERSEN i współaut. 2008) (Ryc. 2). W okresie interfazy, centriola matczyna, której towarzyszy centriola potomna, zakotwicza się w błonie komórkowej i ulega przekształceniu w ciałko podstawowe (patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMOSU). W oparciu o badania SOROKINA (1962, 1968), proponowane są dwa różne typy ciliogenezy. W spolaryzowanych komórkach nabłonkowych ciałko podstawowe zakotwicza się bezpośrednio do błony komórkowej, a aksonema wydłuża się na zewnątrz komórki (tzw. typ zewnątrzkomórkowy) (KE i YANG 2014). Drugi typ, wewnątrzkomórkowy, jest charakterystyczny dla fibroblastów i neuronalnych komórek prekursorowych, gdzie wydłużanie aksonemy rozpoczyna się już w cytoplazmie, przed zakotwiczeniem ciałka podstawowego do błony komórkowej. W pierwszym etapie (i) do dystalnego końca centrioli matczynej przyłączają się pęcherzyki (ang. ciliary vesicle, CV) pochodzące z aparatu Golgiego, tworząc tzw. pęcherzyk rzęskowy. W drugim



Ryc. 2. Proces ciliogenezy a cykl komórkowy.

Rzęska pierwotna jest formowana w fazie G1/G0 i ulega resorbcji przed wejściem komórek w podział. W okresie interfazy, centriola matczyna, której towarzyszy centriola potomna, zakotwicza się w błonie komórkowej i ulega przekształceniu w ciałko podstawowe i następuje wydłużanie aksonemy. W fazie S dochodzi do duplikacji centrioli, które osiągają dojrzałość w fazie G2/M cyklu komórkowego. Następnie centrosomy migrują do przeciwległych biegunów komórki gdzie uczestniczą w tworzeniu się wrzeciona podziałowego (wg Sanchez i Dynlachta 2016, zmieniona).

etapie (ii) pęcherzyk rzęskowy ulega inwaginacji i uwypukla się. Jednocześnie dochodzi do wydłużania dwóch z trzech mikrotubul każdego tripletu centrioli, a w efekcie, wydłużania się aksonemy. W ostatnim etapie (iii), błona, która otacza nowo tworzącą się, jeszcze krótką aksonemę, łączy się z błoną komórkową (Ryc. 2). Mimo poznania niektórych elementów wstępnego etapu formowania rzęski, regulacja przebiegu procesu ciliogenezy pozostaje nadal w dużej mierze niewyjaśniona (ISHIKAWA i MARSHALL 2011, MALICKI i AVIDOR-REISS 2014).

Wypustki dystalne centrioli matczynej są niezbędne do zakotwiczenia ciałka podstawowego w błonie komórkowej. Zrąb wypustek dystalnych (DAP) budują białka: Ofd1, Cd2Cd3, Cep83, Cep89, Sclt1 (ang. sodium channel and clathrin linker 1) i Fbf1 (ang. Fas-binding factor 1) oraz Cep164 (ang. centrosome protein 164). Obecność białek Ofd1 i Cd2Cd3 jest niezbędna do uformowania wypustki dystalnej i przyłączenia się Cep83 (GARCIA-GONZALO i REITER 2017; zabacz też Ryc. 2, JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMOSU). Następnie, do Cep83 dołączane są niezależnie Cep89 i Sclt1, a do tego ostatniego przyłączają się Fbf1 i Cep164 (TANOS i współaut. 2013). Obecność każdego z tych białek jest niezbędna do utrzymania strukturalnej integralności wypustki dystalnej oraz w procesie formowania rzęski.

O roli wypustek subdystalnych, SAP (patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMO-SU), we wczesnych etapach ciliogenezy wiadomo niewiele. Jednym z białek budujących oba typy wypustek (SAP i DAP) jest izoforma 9 Odf2/ceneksyna1 (ang. outer dense fibre 2/cenexin) (CHANG i współaut. 2013). W mysich komórkach F9, centriole matczyne pozbawione Odf2, nie tworzą wypustek dystalnych i subdystalnych oraz nie są zdolne do zakotwiczenia się w błonie komórkowej, a w konsekwencji, komórki te nie formują rzęski pierwotnej (ISHIKAWA i współaut. 2005, CHANG i współaut. 2013). Bardziej szczegółowe badania z wykorzystaniem tomografii elektronowej i komórek produkujących jedynie fragmenty tego białka wykazały, że aminowy koniec Odf2 lokalizuje się w wypustkach dystalnych, podczas gdy koniec karboksylowy w wypustkach subdystalnych (TATEISHI i współaut. 2013).

Białka Cep164 i Odf2 biorą bezpośredni udział w przyłączaniu pęcherzyka rzęskowego do dystalnego końca centrioli matczynej

poprzez oddziaływanie z białkiem Rabin8 (SCHMIDT i współaut. 2012, CHANG i współaut. 2013), które jest czynnikiem wymiany nukleotydów GDP na GTP (ang. guanine nucleotide exchange factor, GEF) i aktywatorem małej GTP-azy Rab8. Odkrycie, że mutacje w genach kodujących białka Rab8 lub Rabin8 są przyczyną niektórych ciliopatii, zwróciło uwagę badaczy na tę grupę białek i ich rolę w procesie ciliogenezy (NACHURY i współaut. 2007). Aktywność białka Rab8 jest regulowana przez połączenie z kompleksem białek Rab11 i Rabin8 oraz białkiem Sec15, które wchodzi w skład egzocystu (ang. exocyst), kompleksu białkowego pośredniczącego w wiązaniu i wspomaganiu fuzji pęcherzyków egzocytarnych z błoną okołorzęskową. Białka egzocystu wraz z kompleksem łączącym pęcherzyki, TRAPP-II i miozyną, biorą udział w wiązaniu i transporcie egzocytarnych pęcherzyków tworzących błonę rzęskową (KIM i DYNLACHT 2013). Kompleks TRAPP-II (SACHER i współaut. 2008) oddziałuje z Rabin8, a obniżenie poziomu niektórych podjednostek tego kompleksu (białek TRAPP-C3, TRAPP-C9 lub TRAPP-C10), prowadzi do zaniku Rabin8 z regionu ciałka podstawowego i do zaburzenia przebiegu procesu ciliogenezy (WESTLAKE i współaut. 2011). Badania na komórkach drożdży, które nie wytwarzają centrioli ani rzesek, wykazały, że drożdżowe białko homologiczne do TRAPP-II, jest czynnikiem GEF w stosunku do Ypt31/32, białka będącego homologiem Rab11. Pozwala to przypuszczać, że w komórkach, które wytwarzają centriole i rzęski, TRAPP-II może aktywować Rab11 i w ten sposób włączać się w regulację szlaku Rab11-Rab8 ułatwiając fuzję pęcherzyków (MALICKI i AVIDOR-REISS 2014).

REGULATORY WSTĘPNYCH ETAPÓW FORMOWANIA RZĘSKI

W prawidłowo funkcjonujących komórkach istnieje precyzyjny mechanizm koordynujący powstawanie i utrzymywanie rzęski pierwotnej w trakcie podziału komórkowego. Związane jest to przede wszystkim z podwójną rolą, jaką w komórce pełni centriola matczyna, która w procesie biogenezy rzęski przekształcana jest w ciałko podstawowe, natomiast w komórkach dzielących się wraz z centriolą potomną wchodzi w skład centrosomu, uczestniczy w tworzeniu mitotycznego wrzeciona podziałowego i w rozdziale chromosomów do komórek potomnych (RIEDER i współaut. 1979, TUCKER i PARDEE 1979, WHEATLEY i współaut. 1996).

Na początku ciliogenezy białka hamujące proces formowania rzęski muszą zostać usunięte (ISHIKAWA i MARSHALL 2011, KOBAYASHI i DYNLACHT 2011). Z drugiej strony, białka odpowiedzialne za tworzenia rzęsek muszą być syntetyzowane i utrzymać wysoki poziom przed i w trakcie procesu ciliogenezy (MASKEY i współaut. 2015). Ponieważ głównym budulcem rzęsek są mikrotubule, jednym z mechanizmów regulujących ciliogenezę jest utrzymanie równowagi pomiędzy polimeryzacją i depolimeryzacją mikrotubul aksonemy. Wiele białek rzęskowych i centrosomalnych zaangażowanych jest w regulację wydłużania lub skracanie mikrotubul aksonemy. Ich aktywność jest regulowana między innymi przez proces fosforylacji, który jest często zależny od kinaz cyklu komórkowego.

Kompleks białek CP110 (ang. centriolar coiled coil protein 110) i Cep97, jest zlokalizowany w dystalnym regionie obu centrioli, ale jego obecność na końcu centrioli matczynej hamuje formowanie rzęski (Ryc. 3). W komórkach dzielących się, kompleks CP110--Cep97 aktywuje duplikację centrioli, jednocześnie hamując jej wydłużanie i przekształcanie w ciałko podstawowe. Obniżenie poziomu ekspresji genu kodującego CP110 za pomocą interferencyjnego RNA (siRNA) powoduje przedwczesne rozdzielenie centrosomów, zahamowanie ich podziału, zablokowanie komórek w fazie S cyklu komórkowego i formowanie rzeski pierwotnej w dzielacych się komórkach (CHEN i współaut. 2002, KLEYLE-IN-SOHN i współaut. 2007). Z drugiej strony, nadprodukcja CP110 powoduje zahamowanie formowania rzęsek w komórkach będących w fazie GO (SPEKTOR i współaut. 2007). Fosforylacja CP110-Cep97 przez kinazy białkowe TTBK2 (ang. tau tubulin kinase 2) i MARK4 (ang. microtubule-associated protein/microtubule affinity regulating kinase 4), inicjuje odłączenie tych białek od centrioli matczynej i ich degradację w proteasomach (D'ANGIOLELLA i współaut 2010, ODA i współaut. 2014), a następstwem tego procesu jest uruchomienie rozpoczęcia cliogenezy.

Ostatnio wykazano, że również utrzymanie odpowiedniego poziomu fosfatydyloinozytoli jest niezbędne do inicjacji formowania rzęski. U podstawy rzęski poziom fosfatydyloinozytolo 4-fosforanu (PtdIns(4)P/ PI(4) i fosfatydyloinozytolo 4,5-dwufosforanu P) (PtdIns(4,5)P2/PIP2) jest regulowany przez dwa enzymy: kinazę fosfatydyloinozytolu (PIPKIy) i polifosfatazę-5 inozytolu (INPP5E). PIPKIy lokalizuje się przy centrioli matczynej ciałku podstawowym, natomiast INPP5E jest obecna przy centrioli matczynej w komórkach nieorzęsionych i ulega translokacji do rzęski w komórkach orzęsionych. Obecność fosfatazy w komórkach nieorzęsionych rejonie centrioli matczynej, umożliwia w utrzymanie w tym rejonie wysokiego pozio-



Ryc. 3. Schemat wstępnego etapu procesu ciliogenezy.

Cep164 i ceneksyna (Odf2) biorą bezpośredni udział w przyłączanie pęcherzyka rzęskowego do dystalnego końca centrioli matczynej poprzez odziaływanie z białkiem Rabin8, aktywatorem małej GTP-azy Rab8. Aktywność białka Rab8 jest regulowana przez połączenie z kompleksem białek Rab11, Rabin8 i TRAPP-II, które aktywuje Rab11. Kompleks białek CP110 i Cep97 zlokalizowany w dystalnym regionie centrioli matczynej hamuje formowanie rzęski. Fosforylacja CP110-Cep97 przez kinazy białkowe TTBK2, inicjuje odłączenie tych białek od centrioli matczynej i ich degradacje w proteasomach. U podstawy rzęski poziom fosfatydyloinozytolo 4 fosforanu (PI(4)P i fosfatydyloinozytolo 4,5dwufosforanu (PIP2) jest regulowany przez dwa enzymy: kinazę fosfatydyloinozytolu (INPP5E). Obecność INPPP5E w komórkach nieorzęsionych w rejonie centrioli matczynej powoduje wysoki poziomu PI(4)P co zapobiega przyłączeniu kinazy TTBK2 do centrioli i uniemożliwia odłączenie CP110, tym samym blokując ciliogenezę (dokładny opis w tekście).

mu PtdIns(4)P, fosfatydyloinozytolu, który zapobiega przyłączeniu kinazy TTBK2 do centrioli i uniemożliwia odłączenie CP110, tym samym blokując ciliogenezę (Ryc. 3) (XU i współaut. 2016).

Centriolarna lokalizacja białka Odf2 jest częściowo zależna od kinazy MARK4, która jest obecna w ciałku podstawowym i aksonemie. Obniżenie poziomu MARK4 lub Odf2 powoduje zahamowanie procesu ciliogenezy na etapie pomiędzy przyłączeniem pęcherzyka rzęskowego a całkowitym usunięciem kompleksu CP110-Cep97. Ponieważ odłączenie CP110-Cep97 jest niezbędne do zapoczątkowania wydłużania się aksonemy, uważa się, że MARK4 jest jednym z regulatorów tego procesu (KUHNS i współaut 2013).

CP110 i Čep97 tworzą kompleks z kinezyną Kif24. Obecna na dystalnym końcu centrioli matczynej kinezyna Kif24 ma aktywność depolimerazy mikrotubul (ruch w kierunku końca minus) i negatywnie kontroluje wzrost aksonemy (KOBAYASHI i współaut. 2011). Przypuszcza się, że fosforylacja przez kinazę TTBK2 jednego lub kilku białek wchodzących w skład kompleksu CP110--Cep97-Kif24, jest konieczna przed inicjacją procesu wydłużania aksonemy (GOETZ i współaut. 2012). Obecność białka CP110 nie jest wymagana do przyłączenia kinezyny Kif24 do dystalnego odcinka centrioli, podczas gdy obecność Kif24 jest niezbędna do tego, by białko CP110 było obecne na końcu dystalnym centrioli matczynej (KOBAYASHI i współaut. 2011).

Tworzenie rzęski pierwotnej hamuje również obecne na końcu subdystalnym centrioli białko trichopleina (IBI i współaut. 2011). Ubikwitynacja i degradacja trichopleiny w proteasomach jest jednym z czynników inicjujących wydłużanie aksonemy (KASAHARA i współaut. 2014). Obniżenie poziomu ekspresji trichopleiny powoduje tworzenie rzęsek pierwotnych w dzielących się komórkach, natomiast nadprodukcja hamuje ciliogenezę w komórkach będących w fazie spoczynku (INOKO i współaut. 2012), podobnie jak ma to miejsce w przypadku zmian poziomu ekspresji białek kompleksu CP110-Cep97 (SPEK-TOR i współaut. 2007). Obecność trichopleiny przy ciałku podstawowym jest regulowana między innymi przez niedawno zidentyfikowane białko subdystalnych wypustek centrioli matczynej (ang. nuclear distribution gene E homologue-like 1, Ndel-1). W nabłonku kanalików nerkowych nowonarodzonych myszy z obniżonym poziomem Ndel-1 (NDEL1^{cko/cko}) obserwowano znacznie zwiększoną liczbę orzęsionych komórek, dłuższe rzęski i mniejszą liczbę komórek w trakcie podziału (INABA i współaut. 2016). Badania na poziomie komórkowym wykazały, że obniżenie poziomu Ndel-1 powoduje zmniejszenie poziomu trichopleiny przy ciałku podstawowym, co wymusza formowanie rzęski. Efekt ten można odwrócić poprzez jednoczesną nadprodukcję trichopleiny i Ndel-1 (INA-BA i współaut. 2016).

Nie tylko inicjacja ciliogenezy, ale również długość tworzonej aksonemy jest ściśle kontrolowana. Jednym z negatywnych regulatorów długości rzęski jest Nde-1 (ang. nuclear distribution gene E homologue 1) białko pokrewne do Ndel-1, również loka-lizujące się na wypustkach subdystalnych centrioli matczynej (KIM i współaut. 2011). Jego poziom w komórce jest zależny od fazy cyklu komórkowego. Niski poziom Nde-1 jest charakterystyczny dla komórek w fazie spoczynkowej, natomiast wysoki poziom białka obserwowano w trakcie mitozy. Obniżenie poziomu Nde-1 przez shRNA powoduje rozsynchronizowanie cyklu komórkowego i tworzenie bardzo długich rzęsek. Jednak w przeciwieństwie do Ndel-1, obniżenie poziomu ekspresji Nde-1 nie ma wpływu na liczbę orzęsionych komórek.

Wydaje się, że Nde-1 reguluje długość rzęski współdziałając z lekkim łańcuchem dyneiny (DYNLL1/LC8) (KIM i współaut. 2011). Badania na Chlamydomonas wskazują, że LC8 oddziałuje z kompleksem IFT A (ang. intraflagellar transport, IFT), który jest odpowiedzialny za transport zwrotny z rzęski do cytoplazmy (patrz dalej). W komórkach NIH-3T3 nadprodukujących białka LC8 i Nde-1, nie obserwowano fenotypu charakterystycznego dla mutantów o podwyższonym poziomie jedynie białka Nde-1, tj. tworzenia krótkich, pogrubionych rzęsek (KIM i współaut. 2011). Natomiast w komórkach nadprodukujących zmutowane białko LC8, które stabilnie wiązało się do ciałka podstawowego, tworzone rzęski były takie jak w mutantach o podwyższonym poziomie Nde-1. Wydaje się zatem, że wiązanie LC8 przez Nde-1 przy ciałku podstawowym "unieruchamia dyneinę", tym samym negatywnie regulując transport zwrotny IFT A (KIM i współaut. 2011). Utrzymanie niskiego poziomu Nde-1 w komórce w fazie G1/G0 cyklu komórkowego zależy od aktywności kinazy białkowej CDK5 (ang. cyclin-dependent kinase 5). Ufosforylowane białko Nde-1 ulega ubikwitynacji i degradacji w proteasomach (KIM i współaut. 2011, MASKEY i współaut. 2015).

U myszy usunięcie genu *Nde1* prowadzi do mikrocefalii (małogłowia), prawdopodobnie w wyniku opóźnienia proliferacji progenitorowych neuronów, spowodowanego utrzymaniem rzęsek (SÁNCHEZ i DYNLACHT 2016).

Osobną grupą białek, które mogą być zaangażowane w regulację ciliogenezy, są białka tnące mikrotubule (WACŁAWEK i WŁO-GA 2016). Należy do nich białko podobne do fidżetyny-1 (ang. fidgetin-like1, FIGL-1), które lokalizuje się w centrioli matczynej, a jego poziom ulega zmianie w cyklu komórkowym, osiągając najniższy poziom w fazie G0. Obniżenie poziomu FIGL-1 powoduje zwiększoną ciliogenezę, wydłużenie tworzonych rzęsek i spowolnienie ich resorpcji. Natomiast nadprodukcja FIGL-1 prowadzi do zahamowania ciliogenezy. Podwyższenie poziomu FIGL-1 w embrionach ryby Danio rerio powoduje skrócenie rzęsek zlokalizowanych w pęcherzyku Kupffera i nieprawidłowe położenie serca, fenotyp charakterystyczny dla zaburzenia struktury i funkcjonowania rzęsek. Sugeruje się, że białko FIGL-1 pełni funkcję/rolę negatywnego regulatora ciliogenezy poprzez wpływ na dynamikę mikrotubul (ZHAO i współaut. 2016).

RESORPCJA RZĘSKI

Resorpcja rzęski pierwotnej to proces 2-etapowy; rozpoczyna się w fazie S cyklu komórkowego, kiedy centriole ulegają duplikacji. Drugi etap ma miejsce w fazie G2/M, podczas którego następuje dojrzewanie centrioli i rozdzielenie centrosomów. Następnie, centrosomy migrują do przeciwległych biegunów komórki i podczas mitozy uczestniczą w formowaniu wrzeciona podziałowego (IZAWA i współaut. 2015) (Ryc. 1). Resorpcja rzęski następuje w odpowiedzi na czynniki wzrostu (w przypadku badań in vitro, pod wpływem czynników obecnych w surowicy dodawanej do podłoża hodowlanego). Do tej pory zidentyfikowano cztery czynniki: PDGF-AA (ang. platelet-derived growth factor), IGF-1 (ang. insulin-like growth factor), EGF (ang. epidermal growth factor) i FGF (ang. fibroblast growth factor). PDGF-AA jest czynnikiem niezbędnym, ale niewystarczającym do pobudzenia resorpcji rzęski, co wskazuje że musi współdziałać z innymi czynnikami wspomagającymi ten proces (KIM i TSIO-KAS 2011). Aktywacja receptorów czynników wzrostu zlokalizowanych w błonie komórkowej i/lub rzęskowej włącza szlaki sygnalizacyjne, z których najlepiej poznana jest ścieżka indukowana przez receptor PDGF--AA. W komórkach RPE-1, pod wpływem PDGF-AA lub surowicy następuje dezorganizacja rzęski w wyniku sekwencyjnej aktywacji białek: HEF1 (ang. human enhancer of



Ryc. 4. Schemat procesu resorpcji rzęski.

Po stymulacji receptorów czynników wzrostu zlokalizowanych w błonie komórkowej i/lub rzęskowej następuje resorpcja rzęski w wyniku aktywacji kinazy Aurora A (AUR). Aktywatorami kinazy Aurora są HEF1, Pifo i trichopleina (Trich), której aktywność jest regulowana przez Nedl-1. Bezpośrednim substratem Aurora A jest deacetylaza tubuliny 6, HDAC6 (H), która w formie ufosforylowanej deacetyluje tubulinę w mikrotubulach aksonemy, ułatwiając ich depolimeryzację. W procesie resorpcji rzęski biorą udział kinezyny z rodziny 13 depolimeryzujące mikrotubule, Kif2a i Kif24. Kif24 jest aktywowana przez kinazę Nek2 (dokładny opis w tekście) (wg SANCHEZ i DYNLACHTA 2016, zmieniona).

filamentation 1), kinazy Aurora A (AURKA, kinazy zależnej od wapnia i kalmoduliny 6), Pifo (ang. Pichfork) i Tctex-1 (KOROBEYNIKOV i współaut. 2017) (Ryc. 4). AURKA została odkryta w komórkach muszki owocowej, Drosophila, jako enzym regulujący mitozę, zaangażowany w organizację wrzeciona podziałowego. AURKA jest też czynnikiem koniecznym i wystarczającym do resorpcji rzęski. Wzrost poziomu HEF1 i aktywnej, autofosforylowanej formy AURKA obserwowano w dwóch fazach cyklu komórkowego, G1 (pierwsza faza resorpcji rzęsek) i G2/M (druga faza resorpcji rzęsek). Wstrzyknięcie aktywnej formy AURKA do komórek wywołuje natychmiastowe skracanie rzęski (PUGACHEVA i współaut. 2007). Bezpośrednim substratem AURKA jest deacetylaza tubuliny 6, HDAC6 (WLOGA i współaut. 2017). HDAC6 w formie ufosforylowanej (aktywnej) deacetyluje tubulinę w mikrotubulach aksonemy, co sprzyja ich destabilizacji i ułatwia depolimeryzację i resorpcję rzęski. Zastosowanie specyficznego inhibitora HDAC6, tubacyny (ang. tubacin) lub obniżenie poziomu ekspresji genu deacetylazy 6, powoduje zahamowanie resorpcji rzęski (PUGACHEVA i współaut. 2007). Co ciekawe, inaktywacja HDAC6 pod wpływem tubacyny hamuje resorpcję rzęski, nawet w komórkach, do których uprzednio wprowadzono na drodze mikroiniekcji aktywną formę AURKA (PUGACHEVA i współaut. 2007). Substratem HDAC6 jest również kortaktyna (patrz Rola cytoszkieletu aktynowego). Deacetylacja kortaktyny nie tylko zwiększa jej powinowactwo do mikrofilamentów, ale jest wymagana do deacetylacji mikrotubul aksonemy, procesu niezbędnego do inicjacji resorpcji rzęski (RAN i współaut. 2015). Jak pokazują badania na myszach z usuniętym genem kodującym HDAC6, brak tego enzymu nie jest czynnikiem wystarczającym do resorpcji rzęsek. Myszy z usuniętym genem HDAC6 rozwijały się normalnie, mimo hiperacetylacji tubuliny, co może wskazywać, że istnieją inne enzymy, które zastępują HDAC6 i deacetylują mikrotubule aksonemalne (SÁNCHEZ i DYNLACHT 2016). Niewykluczone, że Sirt2, deacetylaza zależna od NAD⁺, wspomaga HDAC6 w regulacji tworzenia i resorpcji rzęski. Nadprodukcja Sirt2 w komórkach mIMCD3 powoduje, że mniej komórek tworzy rzęski, a te utworzone są Wyciszenie ekspresji deacetylazy krótsze. Sirt2 hamuje resorpcję rzęsek w trakcie cyklu komórkowego (ZHOU i współaut. 2014).

Podobnie jak HEF1, Pifo jest aktywatorem AURKA. Białko to zostało zidentyfikowane w ciałku podstawowym rzęsek nodalnych w węźle zarodkowym myszy (KINZEL i współaut. 2010), jako białko niezbędne do powstania lewo-prawo stronnej asymetrii ciała zarodka. Lokalizacja Pifo w okolicach ciałka podstawowego zależy od fazy cyklu komórkowego, najwyższy poziom rejestrowano we wstępnych etapach formowania lub dezorganizacji rzęski (SÁNCHEZ i DYNLACHT 2016). U podstawy rzęski Pifo oddziałuje bezpośrednio z kinazą AURKA. Nadprodukcja białka Pifo w komórkach mIMCD3, w przeciwieństwie do jego zmutowanej, nieaktywnej formy, powoduje nie tylko podwyższenie poziomu ufosforylowanej kinazy AURKA, ale również jej stabilizację w trakcie dezorganizacji rzęski. Również wspomniana wcześniej trichopleina aktywuje AURKA (SÁNCHEZ i DYN-LACHT 2016).

Aktywność AURKA reguluje także kompleks białek MST1/2-SAV1, włączonych w sygnalizacyjny Hippo, znany także szlak jako SWH (ang. Salvador/Warts/Hippo), zidentyfikowany u Drosophila melanogaster i odpowiedzialny za kontrolę proliferacji ko-mórek i proces ciliogenezy. MST1/2 to kinazy aktywowane w trakcie ciliogenezy, lokalizujące się przy ciałku podstawowym i tworzące kompleks z białkiem rusztowania (ang. scaffold protein, SAV1). Obniżenie poziomu ekspresji MST1/2 lub SAV1 zaburza ciliogenezę w komórkach RPE-1 i powoduje ciliopatię u Danio rerio. MST1/2-SAV1 reguluje ciliogenezę przez dwa niezależne mechanizmy: (i) MST1/2 wiąże się z AURKA i ją fosforyluje, prowadząc do dysocjacji kompleksu AURKA/HDAC6, odpowiedzialnego za resorpcje rzęsek; (ii) MST1/2-SAV1 wiążąc się z kompleksem NPHP (ang. nephronophthisis), wchodzącym w skład strefy przejściowej (TZ), ukierunkowuje transport niektórych białek [Rab8a, ang. retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR), białko receptorowe smoothened (SMO)] do rzęski (KIM i współaut. 2014; patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMOSU).

W procesie resorpcji rzęski uczestniczy również białko Tctex-1, zidentyfikowane jako podjednostka tzw. kompleksu lekkiego łańcucha dyneiny cytoplazmatycznej. Tuż przed wejściem komórki w fazę S cyklu komórkowego, następuje fosforylacja Tctex-1 na reszcie treoniny (T-94), w wyniku której dochodzi do odłączenia Tctex-1 od dyneiny i jego akumulacji w strefie przejściowej rzęski (LI i współaut. 2011). W komórkach RPE-1, pozbawionych Tctex-1 lub wyrażających Tctex-1 z mutacją uniemożliwiającą fosforylację T-94, resorpcja rzęski jest zablokowana, co w konsekwencji prowadziło do opóźnienia wejścia komórki w fazę S. Wykazano również bezpośredni wpływ resorpcji rzęski na przejście między fazą G1 a fazą S cyklu komórkowego (LI i współaut. 2011, SUNG i LI 2011).

W procesie dezorganizacji i w konsekwencji resorpcji rzęski niezbędne są białka depolimeryzujące mikrotubule. Należą do nich kinezyny z rodziny 13, Kif2a i wcześniej wspomniana Kif24. Kif2a lokalizuje się na proksymalnych końcach obu centrioli i na subdystalnych wypustkach centrioli matczynej. Depolimeryzacja mikrotubul aksonemy ma miejsce po ufosforylowaniu kinazy Kif2a na reszcie treoniny 554 (T-554) przez kinazę Plk1 (ang. Polo-like kinase 1), której poziom ekspresji wzrasta w G2/M fazie cyklu komórkowego (MIYAMOTO i współaut. 2015). Nadprodukcja zmutowanej formy Kif2a, któ-"naśladuje" permanentną fosforylację ra (resztę treoniny zamieniono na kwas glutaminowy, T-554E), prowadzi do zahamowania ciliogenezy. Z drugiej strony, obniżenie poziomu ekspresji Kif2a zakłóca resorpcję rzęsek pobudzoną pod wpływem surowicy. Plk1 fosforyluje również HDAC6 promując deacetylację mikrotubul, co z kolei powiązane jest z działaniem Kif2a, która depolimeryzuje deacetylowane mikrotubule. W fazie G0 cyklu komórkowego, Kif2a ulega ubikwitynacji i degradacji w proteasomach (MIYAMOTO i współaut. 2015). Kif24 jest aktywowane i depolimeryzuje mikrotubule aksonemy po fosforylacji przez kinazę Nek2 (ang. NIMA related kinase2), której poziom ekspresji wzrasta w S/G2 cyklu komórkowego; enzym ten lokalizuje się na końcu dystalnym ciałka podstawowego. Aktywność Nek2 i Kif24 podczas depolimeryzacji mikrotubul nie zależy od szlaku HEF1-AURKA. Aktywacja Nek2--Kif24 w fazie S cyklu komórkowego, zapobiega polimeryzacji mikrotubul, tym samym uniemożliwiając formowanie rzęsek w fazie mitozy (SÁNCHEZ i DYNLACHT 2016).

Ważnym wtórnym przekaźnikiem regulującym proces resorpcji rzęski są jony wapnia, wnikające do komórki np. w wyniku aktywacji kanałów jonowych z rodziny TRP (ang. transient receptor potential ion channels) przez czynniki wzrostu. Stymulacja receptorów przez FGF lub EGF prowadzi do aktywacji kanałów, odpowiednio TRPC1 lub TRPV2, co powoduje wzrost napływu jonów Ca²⁺. Kluczowym enzymem zaangażowanym w resorpcję rzęski jest aktywowana przez jony wapnia i kalmodulinę, AURKA. Jony Ca2+ wpływają również na aktywność kinazy białkowej A (ang. cAMP dependent protein kinase, PKA). W komórkach mIMCD3 obniżenie stężenia jonów Ca2+ lub podwyższenie stężenia cAMP (cykliczny adenozyno-3',5'-monofosforan), a w konsekwencji wzrost aktywności kinazy A, powoduje powstanie bardzo długich rzęsek, podczas gdy obniżony poziom cAMP prowadzi do ich skrócenia (BESSCHETNOVA i współaut. 2010). Rola cAMP w dezorganizacji/resorpcji rzęsek nie jest jednak jednoznaczna. W podobnych do fibroblastów synowiocytach B, komórkach błony maziowej torebki stawowej, zahamowanie aktywności cyklazy adenylanowej III, enzymu syntetyzującego cAMP, powoduje nawet 3-krotne wydłużenie rzęski pierwotnej (Ou i współaut. 2009). Podobny wpływ cAMP na długość aksonemy obserwowano w przypadku Chlamydomonas. Traktowanie komórek IBMX (ang. 3-isobutyl-1-methylxanthine), inhibitorem fosfodiesterazy cAMP, a więc w konsekwencji podwyższenie poziomu cAMP, powodowało skrócenie wici (LEFEBVRE i RO-SENBAUM 1986). Tak rozbieżne wyniki sugerują, że efekt cAMP, i prawdopodobnie aktywowanej przez niego kinazy A na resorpcję rzęski, może być zależny od typu komórek (LIANG i współaut. 2016).

UDZIAŁ TRANSPORTU WEWNĄTRZRZĘSKOWEGO IFT W PROCESIE CILIOGENEZY

System translacji białek, jak i system odpowiedzialny za ich degradację jest obecny w ciele komórki, ale nie w rzęsce. Dlatego wszystkie białka strukturalne i regulatorowe zaangażowane w tworzenie rzęski, są syntetyzowane w komórce i muszą być przetransportowane do rzęski, natomiast zbędne lub uszkodzone komponenty aksonemy, muszą zostać z rzęski usunięte (NACHURY i współaut. 2010, Ishikawa i Marshall 2011). Transport wewnątrzrzęskowy (ang. intraflagellar transport, IFT), to dwukierunkowy ruch kompleksów białkowych wzdłuż aksonemy, możliwy dzięki aktywności białek motorycznych, kinezyn i dyneiny cytoplazmatycznej (KOZMINSKI i współaut. 1993). Prawidłowe funkcjonowanie systemu transportu wewnątrzrzęskowego jest niezbędne zarówno w procesie formowania jak i resorpcji rzęsek.

System IFT bierze udział w ostatnim etapie ciliogenezy, tj. w wydłużaniu aksonemy po zakotwiczeniu centrioli matczynej w błonie komórkowej. W transporcie białek wewnątrz rzęski kluczową role odgrywają dwie grupy kompleksów: IFT A i IFT B. Kompleksy te różnią się składem białkowym oraz kierunkiem transportu (ISHIKAWA i MARSHALL 2011). Kompleks IFT B jest odpowiedzialny za transport białek od podstawy rzęski do jej czubka (IFT wstępujący; ang. anterograde IFT). Białkiem motorycznym umożliwiającym przemieszczanie się całego kompleksu IFT B wzdłuż mikrotubul obwodowych aksonemy jest kinezyna 2. Transport w odwrotnym kierunku umożliwia kompleks IFT A (IFT zstępujące, ang. retrograde IFT). Ruch kompleksu IFT A generuje białko motoryczne dyneina 2. Kompleks IFT B porusza się wzdłuż tubuli B, natomiast kompleks IFT A wzdłuż tubuli A, co pozwala uniknąć "zderzenia się" obu kompleksów w trakcie ich ruchu wewnątrz rzęski (Stepanek i Pigino 2016).

Kompleks IFT B jest zbudowany z 16 podjednostek (IFT-172, 88, 81, 74, 70, 57, 56, 54, 52, 46, 38, 27, 25, 22, 20), natomiast IFT A z 6 (IFT- 144, 140, 139, 122, 121, 43). Kompleksy IFT wiażą i transportują nie tylko tubulinę czy białka budującą makrokompleksy (patrz URBAŃSKA i współaut. w tym zeszycie KOSMOSU), ale również białka motoryczne (kinezynę i dyneinę), odpowiedzialne za ruch kompleksów IFT; dyneina 2 jest transportowana do czubka rzęski przez IFT B, natomiast kinezyna 2 przemieszcza się jako ładunek przyłączony do IFT A z czubka rzęski do jej podstawy. Ponieważ mikrotubule aksonemalne są strukturami dynamicznymi, ulegają ciągłej polimeryzacji i depolimeryzacji na końcu dystalnym rzęski, transport tubuliny do rzęski z udziałem kompleksów IFT74 i IFT81 (BHOGA-RAJU i współaut. 2013) przebiega w sposób ciągły. Jego tempo jest większe w trakcie ciliogenezy, gdy aksonema ulega wydłużeniu, a następnie ulega zwolnieniu w rzęskach już ukształtowanych (PREVO i współaut. 2017).

Niektóre białka IFT pełnią również funkcje niezwiązane bezpośrednio z transportem wzdłuż aksonemy. Przykładem może być białko IFT27, mała GTP-aza z rodziny Rab (ang. Rab-like 4), która, jak wykazały badania na *Chlamydomonas* i *Trypanosoma*, zaangażowana jest w oba systemy transportujące, IFT A i IFT B. Obniżenie poziomu ekspresji natywnego IFT27 powoduje czterokrotne wydłużanie czasu podziału oraz nieprawidłowy przebieg cytokinezy, spowodowany niekompletnym lub asymetrycznym podziałem (QIN i współaut. 2007, HUET i współaut. 2014). Podczas mitozy wiele białek IFT lokalizuje się w obszarze wrzeciona podziałowego, jednak ich rola w tej strukturze, z wyjątkiem IFT88, nie jest poznana. Obniżenie poziomu ekspresji IFT88 w komórkach HeLa powoduje niewłaściwą orientację wrzeciona mitotycznego. Podobny fenotyp obserwowano w komórkach nerki myszy pozbawionych białka IFT88 (Tg737orpk; Tg737-/-). Wykazano, że IFT88 jest składnikiem kompleksu dyneiny 1, transportującego fragmenty mikrotubul w trakcie formowania wrzeciona podziałowego (DELAVAL i współaut. 2011).

System IFT umożliwia transport białek w obrębie samej rzęski. W jaki sposób natomiast segregowane są białka rzęskowe w cytoplazmie i transportowane do podstawy rzęski, gdzie mogą być połączone z systemem transportującym IFT?

Białka rozpuszczalne, nie związane z błonami mogą być dostarczane do strefy przejściowej rzęski na drodze dyfuzji lub transportu aktywnego. Strefa przejściowa przypomina swoją budową, składem białkowym i funkcjonowaniem pory jądrowe. Przykładem mogą być białka NUP (ang. nucleoporin), występujące w obu tych strukturach (NA-CHURY i współaut. 2010). Od podstawy do rzęski w miarę swobodnie dyfundują przez oczka sita molekularnego, uformowanego w strefie przejściowej (patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMOSU), białka rozpuszczalne o masie cząsteczkowej poniżej 40 kD. W przeciwieństwie do dyfuzji, na drodze której tylko małe rozpuszczalne białka mogą być wprowadzone do rzęsek, transport z wykorzystaniem IFT do i z rzęsek nie jest zależny od wielkości ładunku, ale zależy raczej od zdolności ładunku do wiązania się z kompleksami IFT. Do tej pory nieznany jest mechanizm transportu dużych kompleksów białek (dimery tubuliny, zewnętrzne ramiona dyneinowe i częściowo wstępnie zmontowane promienie łączące w rzęskach ruchomych) połączonych z białkiem motorycznym i cząsteczką IFT przez pory sita molekularnego. W przeciwieństwie do kinezyny 2, kinezyna Kif17 nie jest konieczna w procesie ciliogenezy, ale jej przemieszczenie do rzęski wymaga związania z importyną β2. Obecność importyny i niektórych nukleoporyn u podstawy rzęski oraz utworzenie gradientu Ran--GTP ujawniło pewne podobieństwa pomiędzy transportem do rzęski a transportem do jądra komórkowego (GARCIA-GONZALO i RE-ITER 2012).

Niektóre białka rozpuszczalne posiadają w swojej sekwencji motywy nazwane sygnałem rzęskowej lokalizacji (ang. ciliary localization sequences, CLS) lub sekwencją ukierunkowującą do rzęski (ang. ciliary targeting sequences, CTS), która umożliwia połączenie białka z kompleksami transportującymi. W przeciwieństwie do białek transbłonowych, które są omówione poniżej, sygnały rzęskowej lokalizacji w białkach rozpuszczalnych są scharakteryzowane bardzo słabo i są odmienne dla różnych białek. Na przykład, w przypadku GLI 2 i GLI3 region centralny składający się z około 300 aminokwasów jest niezbędny dla lokalizacji rzęskowej (SAN-TOS i REITER 2014). Natomiast w cząsteczce Kif17, za transport do rzęski odpowiada fragment pokrewny do sygnału lokalizacji jądrowej, zawierający aminokwasy zasadowe (FUNABASHI i współaut. 2017).

Białka transbłonowe i błona rzęskowa są dostarczane do rzęski na drodze transportu pęcherzykowego. Po opuszczeniu aparatu Golgiego, zamknięte w pęcherzykach błonowych białka transbłonowe, dzięki posiadanej sekwencji CLS, są kierowane do rzęski. Najbardziej powszechną jest krótka sekwencja (VxPx) zidentyfikowana na końcu karboksylowym takich białek transbłonowych jak: receptory związane z białkami G, które lokalizują się w błonie rzęsek (ang. G protein-coupled receptors, GPCRs), kanały jonowe bramkowane cyklicznymi nukleotydami (ang. cyclic nucleotide-gated ion channel, CNG-chanels) i policystyny. Stwierdzono, że mutacja w sekwencji VxPx w opsynie, receptorze komórek fotoreceptorowych człowieka, powoduje szybką degradacją komórek prawdopodobnie spowodowaną kumulacją receptora w ciele komórki. Jednak nie wszystkie zlokalizowane na końcu karboksylowym motywy VxPx w białkach rzęskowych są istotne dla ich lokalizacji w tych organellach. Mutacja w sekwencji VxPx fosfatazy INPP5E, nie ma wpływu na rzęskową lokalizację tego enzymu. Wiele receptorów GPCR ma dodatkową sekwencję AxxxQ, zlokalizowaną w 3 pętli od strony cytoplazmy, ukierunkowującą białka do rzęski. Ta sekwencja została zidentyfikowana np. w receptorach: somatostatyny (SSTR3), serotoniny (5 HTR6), hormonu koncentrującego melaninę (MCHR1), dopaminy 1 (DR1). W przypadku receptorów SSTR, motyw ten jest nieobecny w 5 innych receptorach tej rodziny, które występują w ośrodkowym układzie nerwowym, ale nie lokalizują się w rzęskach. Chimera utworzona z białka SSTR5, którego typ dziki nie lokalizuje się w rzęskach, i motywu AxxxQ wbudowanego do 3 petli cytoplazmatycznej, była transportowana do rzęsek. Powyżej podano tylko dwa przykłady najczęściej występujących sekwencji CLS. Sekwencje CLS są zróżnicowane, co sugeruje, że wchodzą w interakcje z różnymi elementami kompleksu transportującego. Ze względu na istnienie wielu ścieżek, które pośredniczą w kierowaniu białek do rzęsek, taka różnorodność sygnału CLS jest zrozumiała (MALICKI i AVI-DOR-REISS 2014). W transport pęcherzyków zaangażowane są tzw. BBSomy. Kompleksy BBSomów, zbudowane z ośmiu białek BBS (BBS-1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 18), współdziałają z małą GTP-azą Arl 6/ BBS3, która opłaszcza pęcherzyki zawierające w swojej błonie białka przeznaczone do rzęski, m.in. receptory (PREVO i współaut. 2017). U człowieka Arl6, kodowana przez BBS3, była pierwszą zidentyfikowaną małą GTP-azą powiązaną z ciliopatią, tzw. zespołem Bardet-Biedla (ang. Bardet-Biedl syndrome, BBS) (Tabela 1). Schorzeniu temu towarzyszy otyłość, degeneracja siatkówki, wielopalcowość (polidaktylia) i zaburzenia nerek (nefropatie) (PREVO i współaut. 2017). Pęcherzyk łączy się z błoną u nasady rzęski (ang. periciliary membrane) lub z fragmentem błony tworzącym tzw. kieszeń rzęskową (ang. ciliary pocket) (Ryc. 1). W procesie dokowania pęcherzyka do podstawy rzęski uczestniczy wiele białek, m.in. białka z rodziny Rab (Rab8, Rabin 8 i Rab 11), zaangażowanych również w fuzję pęcherzyków rzęskowych i tworzenie błony rzęskowej we wczesnych etapach ciliogenezy (patrz powyżej; MADHIVANAN i AGUILAR 2014).

Podobną funkcję do tej, jaką pełnią BBSomy w transporcie do wnętrza rzęski, odgrywają białka Tubby oraz białka podobne do Tubby (ang. Tubby like protein, TULP). Analogicznie jak w przypadku BBSomów, utrata tych białek nie powoduje zaburzeń w formowaniu rzęski, ale następuje dysfunkcja w transporcie receptorów GPCR, opsyny, SSTR3 lub MCHR1 do rzęski. Białka Tubby nie są bezpośrednio związane ze szlakiem Rab8/Rab11. Efektem mutacji w białku z rodziny Tubby, TULP1, było zwyrodnienie siatkówki, związane z zaburzeniami w transporcie opsyny do rzęski (MALICKI i AVIDOR--REISS 2014).

ROLA AKTYNY

W procesie ciliogenezy ważną rolę odgrywa również aktyna (YAN i ZHU 2013). W komórce zwierzęcej aktyna tworzy wyspecjalizowane struktury w postaci dynamicznej sieci rozgałęzionych włókien, lokalizujących się we frontowej części komórki, oraz stabilnych włókien naprężeniowych, czyli wiązek filamentów aktynowych biegnących wzdłuż cytoplazmy (FABCZAK 2001). Obecność cytochalazyny D, substancji depolimeryzującej filamenty aktynowe (w stężeniach nie naruszających integralności włókien naprężeniowych), stymuluje ciliogenezę w komórkach RPE-1 i HEK293T, a długość rzęsek zwiększa się prawie dwukrotnie (KIM i współaut. 2010). Podobnie, stymulację ciliogenezy ob-

serwowano w komórkach o obniżonym poziomie ekspresji białka ACTR3, głównego komponentu kompleksu ARP2/3 (ang. actin-related proteins, ARP2/3), wspierającego sieciowanie i krzyżowanie filamentów aktynowych. Natomiast zahamowanie ciliogenezy zaobserwowano w przypadku wyciszenia ekspresji genu kodującego białko MIM (ang. missing-in-metastasis), które wiąże monomeryczną G-aktynę, uniemożliwiając tworzenie filamentów. Niski poziom MIM zwiększał pulę wolnych monomerów G-aktyny, co intensyfikuje jej polimeryzację. W proces polimeryzacji aktyny włączona jest również kortaktyna (ang. cortactin), białko, które w formie aktywnej (ufosforylowanej na reszcie tyrozyny Y-466 i Y-421 przez kinazę SFK (ang. SRC family kinase)), promuje nukleację aktyny (BERSHTEYN i współaut. 2010). MIM i kortaktyna lokalizują się w warstwie kortykalnej komórki i działają antagonistycznie. Sugeruje się, że w warunkach fizjologicznych, w fazie G1/S cyklu komórkowego, stosunek MIM do ufosforylowanej formy kortaktyny jest wysoki, co ogranicza polimeryzację aktyny i sprzyja tworzeniu rzęski. Na granicy faz G2/M obniżenie poziomu MIM i wzrost poziomu ufosforylowanej kortaktyny promuje resorpcję rzęski (BERSHTEYN i współaut. 2010).

Postuluje się, że cytoszkielet aktynowy może wielopoziomowo regulować proces ciliogenezy. Po pierwsze, regulując transport pęcherzykowy: z jednej strony filamenty mogą stanowić tory w transporcie pęcherzykowym, ale z drugiej usieciowane filamenty mogą tworzyć mechaniczną barierę, blokującą migrację pęcherzyków lub uniemożliwiać reorganizację cytoszkieletu podbłonowego i hamować dokowanie się ciałka podstawowego. Wykazano, że depolimeryzacja filamentów aktynowych powoduje akumulację pęcherzyków zawierających receptory rzeskowe wokół ciałka podstawowego, co koreluje z przejściowym pojawieniem się wokół ciałka podstawowego białek Rab8 i Rabin8, odpowiedzialnych za transport pęcherzykowy (KIM i współaut. 2010). Po drugie, filamety mogą również pośredniczyć w transporcie czynników odpowiedzialnych za resorpcję rzęski. Na przykład, wzdłuż filamentów przebiega, z udziałem białka DIDO3 (ang. death inducer obliterator, DIDO3), relokalizacja HDAC6 do ciałka podstawowego, co inicjuje aktywację procesu resorpcji rzęski (SÁNCHEZ DE DIEGO i współaut. 2014). Po trzecie, aktyna może uczestniczyć w regulacji transkrypcji białek ważnych w procesie ciliogenezy przez regulację/umożliwienie transportu czynników transkrypcyjnych do jądra. Jak wykazano, aktywacja kofiliny (ang. cofilin) i/lub gelsoliny (ang. gelsolin), białek tnących filamenty aktynowe, powoduje częściowy rozpad filamentów, co uwalnia koaktywatory transkrypcji YAP/TAZ i umożliwia ich translokację do jądra. Prowadzi to do transkrypcji genów kodujących AURKA i Plk1, a ich podwyższony poziom prowadzi do resorpcji rzęski, poprzez fosforylację (patrz powyżej) (ARAGONA i współaut. 2013, KIM i współaut. 2015, Malicki i Johnson 2017). Ponadto, w mysich embrionach pozbawionych kofiliny zaobserwowano nieprawidłowe lokalizowanie się rzęski, spowodowane zaburzeniami w polaryzacji komórki. Wydaje się zatem, że aktyna uczestniczy również w prawidłowym dokowaniu się ciałka podstawowego w apikalnej części komórki (MAHAFFEY i współaut. 2013).

Streszczenie

Rzęski pierwotne, struktury zbudowane na bazie cytoszkieletu mikrotubularnego, występują na powierzchni niemal wszystkich komórek ssaczych. Dzięki licznym receptorom błonowym, rzęski pierwotne pośredniczą w odbieraniu i przekazywaniu bodźców ze środowiska do wnętrza komórki, i tym samym odgrywają niezwykle ważną rolę w prawidłowym rozwoju i funkcjonowaniu większości tkanek i narządów. Tworzenie rzęski (ciliogeneza) to złożony, wieloetapowy i wielopoziomowo regulowany proces ściśle związany z cyklem komórkowym. Mutacje w genach kodujących białka strukturalne lub odpowiedzialne za prawidłowe funkcjonowanie rzęsek, jak również, regulujące przebieg ciliogenezy są przyczyną ich dysfunkcji, prowadzącej w efekcie do wielonarządowych chorób zwanych ciliopatiami.

LITERATURA

- ARAGONA M., PANCIERA T., MANFRIN A., GIULITTI S., MICHIELIN F., ELVASSORE N., DUPONT S., PIC-COLO S., 2013. A mechanical checkpoint controls multicellular growth through YAP/TAZ regulation by actin-processing factors. Cell 154, 1047-1059[°].
- BENMERAH A., 2013. The ciliary pocket. Curr. Opin. Cell Biol. 25, 78-84.
- BERBARI N. F., O'CONNOR A. K., HAYCRAFT C. J., YODER B. K., 2009. The primary cilium as a complex signaling center. Curr. Biol. 19, 526-535
- BERSHTEYN M., ATWOOD S. X., WOO W. M., LI M., ORO A. E., 2010. MIM and cortactin antagonism regulates ciliogenesis and hedgehog sig-
- naling. Dev. Cell 19, 270-283. Besschetnova T. Y., Kolpakova-Hart E., Guan Y., Zhou J., Olsen B. R., Shah J. V., 2010. Identification of signaling pathways regulating primary cilium length and flow-mediated ad-aptation. Curr. Biol. 20,182-187.
- BHOGARAJU S., CAJANEK L., FORT C., BLISNICK T., WEBER K., TASCHNER M., MIZUNO N, LAMLA S., BASTIN P., NIGG E. A., LORENTZEN E., 2013. Molecular basis of tubulin transport within the cilium by IFT74 and IFT81. Science 341, 1000, 1012 1009-1012.
- CARDENAS-RODRIGUEZ M., BADANO J. L., 2009. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 151C, 263-280.

- CHANG J., LEE K., NAGASHIMA K., BANG J., KIM B., ERIKSON R. L., LEE K., LEE H., PARK J., LEE K. S., 2013. Essential role of Cenexin1, but not Odf2, in ciliogenesis. Cell Cycle 12, 655-662.
- CHEN Z., INDJEIAN V. B., MCMANUS M., WANG L., DYNLACHT, B. D., 2002. CP110, a cell cy-cle-dependent CDK substrate, regulates centrosome duplication in human cells. Dev. Cell 3, 339-350.
- V., DONATO V., VIJAYAKUMAR S., D'ANGIOLELLA SARAF A., FLORENS L., WASHBURN M. P., DYN-LACHT B., PAGANO M., 2010. SCFCyclin F controls centrosome homeostasis and mitotic fidelity through CP110 degradation. Nature 466, 138-142.
- DELAVAL B., BRIGHT A., LAWSON N. D., DOXSEY S., 2011. The cilia protein IFT88 is required for spindle orientation in mitosis. Nat. Cell Biol. 13, 461-468.
- FABCZAK H., 2001. Rodzina białek Rho a cytosz-
- kielet. Kosmos 50, 283-293. FLIEGAUF M., BENZING T., OMRAN H., 2007. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 8, 880-893. Funabashi T., Katoh Y., Michisaka S., Terada M.,
- SUGAWA M., NAKAYAMA K.,
 2017. Ciliary entry of KIF17 is dependent on its binding to the IFT-B complex via IFT46-IFT56 as well as on its nuclear localization signal. Mol. Biol. Cell 28, 624-633.
- GARCIA-GONZALO F. R., REITER J. F., 2012. Scoring a backstage pass: Mechanisms of cilio-genesis and ciliary access. J. Cell Biol. 197, 697-709.
- GARCIA-GONZALO F. R., REITER J. F., 2017. Open sesame: How transition fibers and the transition zone control ciliary. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 9, doi: 10.1101/cshperspect. a028134.
- GHERMAN A., DAVIS E. E., KATSANIS N., 2006. The ciliary proteome database: an integrated com-
- cutary proteome database. In Integrated community resource for the genetic and functional dissection of cilia. Nat. Gen. 38, 961-962.
 GOETZ S. C., LIEM K. F. JR., ANDERSON K. V., 2012. The spinocerebellar ataxia-associated gene Tau tubulin kinase 2 controls the initiation of ciliaconcie. Coll 151. 247. 247. tion of ciliogenesis. Cell 151, 847-858.
- HUET D., BLISNICK T., PERROT S., BASTIN P., 2014. The GTPase IFT27 is involved in both anterograde and retrograde intraflagellar transport. Elife 3, e02419.
- IBIR 3, CO2+19. IBI M., ZOU P., INOKO A., SHIROMIZU T., MAT-SUYAMA M., HAYASHI Y., ENOMOTO M., MORI D., HIROTSUNE S., KIYONO T., TSUKITA S., GOTO H., INAGAKI M., 2011. Trichoplein con-turba microsoft hub and beginn at the microsoft hub. trols microtubule anchoring at the centrosome by binding to Odf2 and ninein. J. Cell Sci. 124, 857-864.
- INABA H., GOTO H., KASAHARA K., KUMAMOTO K., YONEMURA S., INOKO A., YAMANO S., WANIBUCHI H., HE D., GOSHIMA N., KIYONO T., HIROTSUNE S., INAGAKI M., 2016. Ndel1 suppresses cilio-genesis in proliferating cells by regulating the trichoplei-Aurora A pathway. J. Cell Biol. 212, 409-423
- INOKO A., MATSUYAMA M., GOTO H., OHMURO-MAT-SUYAMA Y., HAYASHI Y., ENOMOTO M., IBI M., URANO T., YONEMURA S., KIYONO T., IZAWA I., INAGAKI M., 2012. Trichoplein and Aurora A block aberrant primary cilia assembly in proliferating cells. J. Cell Biol. 197, 391-405.
- ISHIKAWA H., MARSHALL W. F., 2011. Ciliogenesis: building the cell's antenna. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 12, 222-234.

- ISHIKAWA H., KUBO A., TSUKITA S., 2005. Odf2-de-ficient mother centrioles lack distal/subdistal appendages and the ability to generate prima-ry cilia. Nat. Cell Biol. 7, 517-524.
- ry clild. Nat. Cell Biol. 1, 511-524.
 IZAWA I., GOTO H., KASAHARA K., INAGAKI M., 2015. Current topics of functional links between primary cilia and cell cycle. Cilia 4, 12.
 KASAHARA K., KAWAKAMI Y., KIYONO T., YONEMURA S., KAWAMURA Y., ERA S., MATSUZAKI F., GOSHIMA N., INAGAKI M., 2014. Ubiquitin-proteasome system controls ciliogenesis at the initial step of avoneme extension. Nat. Commun. 5. step of axoneme extension. Nat. Commun. 5, 5081.
- 5081.
 KE Y. N., YANG W. X., 2014. Primary cilium: an elaborate structure that blocks cell division? Gene 547, 175-185.
 KIM J., LEE J. E., HEYNEN-GENEL S., SUYAMA E., ONO K., LEE K., IDEKER T., AZA-BLANC P., GLEESON J.G. 2010. Functional genomic screen for modulators of ciliogenesis and cilium length. Nature 464, 1048-1051.
 KIM J., JO H., HONG H., KIM M. H., KIM J. M., LEE J. K., HEO W. D., KIM J., 2015. Actin remodelling factors control ciliogenesis bu requ-
- remodelling factors control ciliogenesis by regu-lating YAP/TAZ activity and vesicle trafficking. Nat. Commun. 6, 6781.
- KIM M., KIM M., LEE M. S., KIM C. H., LIM D. S., 2014. The MST1/2-SAV1 complex of the Hippo pathway promotes ciliogenesis. Nat. Commun. 5, 5370.
- KIM S., TSIOKAS L., 2011. Cilia and cell cycle re-entry. More than a coincidence. Cell Cycle 10, 2683-2690.
- KIM S., DYNLACHT B. D., 2013. Assembling a primary cilium. Curr. Opin. Cell Biol. 25, 506-511.
- KIM S., ZAGHLOUL N. A., BUBENSHCHIKOVA E., OH E. C., RANKIN S., KATSANIS N., OBARA T., TSIO-KAS L., 2011. Nde1-mediated inhibition of ciliogenesis affects cell cycle reentry. Nat. Cell Biol. 13, 351-360.
- KINZEL D., BOLDT K., DAVIS E. E., BURTSCHER I., TRÜMBACH D., DIPLAS, B., ATTIÉ-BITACH T., WURST W., KATSANIS N., UEFFING M., LICKERT H., 2010. Pitchfork regulates primary cilia disassembly and left-right asymmetry. Dev. Cell 19, 66-77.
- 19, 66-77.
 KLEYLEIN-SOHN J., WESTENDORF J., LE CLECH M., HABEDANCK R., STIERHOF Y. D., NIGG E. A. 2007. Plk4-induced centriole biogenesis in hu-man cells. Dev. Cell 13, 190-202.
 KOBAYASHI T., DYNLACHT B. D., 2011. Regulating the transition from centriole to basal body. J. Cell Biol. 193, 435-444.
 KOBAYASHI T. TSANG W. Y. LI, LANE W. DY-
- KOBAYASHI T., TSANG W. Y., LI J., LANE W., DY-NLACHT B. D., 2011. Centriolar kinesin Kif24 interacts with CP110 to remodel microtubules and regulate ciliogenesis. Cell 145, 914-925. KOROBEYNIKOV V., DENEKA A. Y., GOLEMIS E. A.
- 2017. Mechanisms for nonmitotic activation of Aurora-A at cilia. Biochem. Soc. Trans. 45, 37-49.
- KOZMINSKI K. G., JOHNSON K. A., FORSCHER P., ROSENBAUM J. L., 1993. A motility in the eukaryotic flagellum unrelated to flagellar beat-ing. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 5519ing. 5523.
- KUHNS S., SCHMIDT K. N., REYMANN J., GILBERT D.
 F., NEUNER A., HUB B., CARVALHO R., WIEDE-MANN P., ZENTGRAF H., ERFLE H., KLINGMÜLLER
 U., BOUTROS M., PEREIRA G., 2013. The mi-crotubule affinity regulating kinase MARK4 promotes axoneme extension during early ciliogenesis. J. Cell Biol. 200, 505-522
- LEFEBVRE P. A., ROSENBAUM J. L., 1986. Regulation of the synthesis and assembly of ciliary

- and flagellar proteins during regeneration. Annu. Rev. Cell Biol. 2, 517-546.
 LI A., SAITO M., CHUANG J. Z., TSENG Y. Y., DEDESMA C., TOMIZAWA K., KAITSUKA T., SUNG C. H., 2011. Ciliary transition zone activation of phosphorylated Tctex-1 controls ciliary re-sorp- tion, S-phase entry and fate of neural progenitors. Nat. Cell Biol. 13, 402-411.
 LIANG Y., MENG D., ZHU B., PAN J., 2016. Mech-anism of ciliary disassembly. Cell. Mol. Life
- anism of ciliary disassembly. Cell. Mol. Life Sci. 73, 1787-1802.
- MADHIVANAN K., AGUILAR R. C., 2014. Ciliopathies: The trafficking connection. Traffic 15, 1031-1056.
- MAHAFFEY J., GREGO-BESSA J., LIEM K. F., ANDER-SON K. V. JR., 2013. Cofilin and Vangl2 cooperate in the initiation of planar cell polarity in the mouse embryo. Development 140, 1262-1271.
- MALICKI J. J., AVIDOR-REISS T., 2014. From the cytoplasm into the cilium: Bon voyage. Organ-
- ogenesis 10, 138-157. MALICKI J., JOHNSON C. A., 2017. The cilium: Cellular antenna and central processing unit. Trends Cell Biol. 27, 126-140. MASKEY D., MARLIN M. C., KIM S., KIM S., ONG E.
- C., LI G., TSIOKAS L., 2015. Cell cycle-dependent ubiquitylation and destruction of NDE1 by CDK5-FBW7 regulates ciliary length. EMBO J. 34, 2424-2440. Міуамото Т., Ноѕова К., Осніаї Н., Royba E.,
- IZUMI H., SAKUMA T., YAMAMOTO T., DYN-LACHT B. D., MATSUURA S., 2015. The micro-LACHT B. D., MATSUURA S., 2015. The micro-tubule-depolymerizing activity of a mitotic ki-nesin protein KIF2AKIF2A drives primary cilia disassembly coupled with cell proliferation. Cell Rep. doi: 10.1016/j.celrep.2015.01.003.
 NACHURY M. V., LOKTEV A. V., ZHANG Q., WEST-LAKE C. J., PERÄNEN J., MERDES A., SLUSARSKI D. C., SCHELLER R. H., BAZAN J. F., SHEFFIELD V. C., JACKSON P. K., 2007. A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase
- V. C., JACKSON P. K., 2007. A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase
- Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. Cell 129, 1201-1213.
 NACHURY M. V., SEELEY E. S., JIN H., 2010. Trafficking to the ciliary membrane: How to Get across the periciliary diffusion barrier? Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 26, 59-87. ODA T., CHIBA S., NAGAI T., MIZUNO K., 2014.
- Binding to Cep164, but not EB1, is essential for centriolar localization of TTBK2 and its function in ciliogenesis. Genes Cells 19, 927-**9**40.
- 940.
 OU Y., RUAN Y., CHENG M., MOSER J. J., RATTNER J. B., VAN DER HOORN F. A., 2009. Adenylate cyclase regulates elongation of mammalian pri-mary cilia. Exp. Cell Res. 315, 2802-2817.
 PEDERSEN L. B., VELAND I. R., SCHRODER J. M., CHRISTENSEN S. T., 2008. Assembly of primary cilia. Dev. Dynam. 237, 1993-2006.
- CHRISTENSEN S. 1., 2008. Assembly of printary cilia. Dev. Dynam.. 237, 1993-2006.
 PREVO B., SCHOLEY J. M., PETERMAN E. J. G., 2017. Intraflagellar transport: mechanisms of content action account in and content delivery FEBS J., doi: 10.1111/febs.14068.
 PUGACHEVA E. N., JABLONSKI S. A., HARTMAN T. R., HENSKE E. P., GOLEMIS E. A., 2007.
- HEF1-dependent Aurora A activation induces disassembly of the primary cilium. Cell 129, 1351-1363.
- H., WANG Z., DIENER D., ROSENBAUM J., 2007. Intraflagellar transport protein 27 is a Oin small G protein involved in cell-cycle control.
- Curr. Biol. 17, 193-202. Ran J., Yang Y., Li D., Liu M., Zhou J., 2015. Deacetylation of a-tubulin and cortactin is re-

quired for HDAC6 to trigger ciliary disassem-

- bly. Sci. Rep. 5, 12917. RIEDER C. L., JENSEN C. G., JENSEN L. C. W., 1979. The resorption of primary cilia during mitosis in a vertebrate (PtK1) cell line. J. Ul-
- trast. Res. 68, 173-185. SACHER M., KIM Y.-G., LAVIE A., OH B.-H., SEGEV N., 2008. The TRAPP complex: insights into its architecture and function. Traffic 9, 2032-2042.
- SÁNCHEZ I., DYNLACHT B. D., 2016. Cilium assembly and disassembly. Nat. Cell Biol. 18, 711-717.
- SÁNCHEZ DE DIEGO A., ALONSO GUERRERO A., MARTÍNEZ A. C., VAN WELY K. H., 2014. Di-do3-dependent HDAC6 targeting controls cili-
- um size. Nat. Commun. 5, 3500. SANTOS N., REITER J. F., 2014 A central region of Gli2 regulates its localization to the primary cilium and transcriptional activity. J. Cell Sci. 127, 1500-1510.
- SCHMIDT K. N., KUHNS S., NEUNER A., HUB B., ZENTGRAF H., PEREIRA G., 2012. Cep164 mediates vesicular docking to the mother centriole during early steps of ciliogenesis. J. Cell Biol. 199, 1083-1101.
- SINGLA V., REITER J. F., 2006. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. Science 313, 629-633.
- SOROKIN S., 1962. Centrioles and the formation of rudimentary cilia by fibroblasts and smooth muscle cells. J. Cell Biol. 15, 363-377.
- SOROKIN S., 1968. Reconstructions of centriole formation and ciliogenesis in mammalian lungs.
- J. Cell Sci. 3, 207-230. SPEKTOR A., TSANG W. Y., KHOO D., DYNLACHT B. D., 2007. Cep97 and CP110 suppress a cilia
- assembly program. Cell 130, 678-690. STEPANEK L., PIGINO G., 2016. Microtubule dou-blets are double-track railways for intraflagel-lar transport trains. Science 352, 721-724.
- SUNG C. H., LI A., 2011. Ciliary resorption mod-ulates G1 length and cell cycle progression. Cell Cycle 10, 2825-2826.
- TANOS B. E., YANG H.-J., SONI R. WANG W.-J., MACALUSO F.P., ASARA J. M., TSOU M.-F. B., 2013. Centriole distal appendages promote

- 2013. Two appendages homologous between basal bodies and centrioles are formed using distinct Odf2 domains. J. Cell Biol. 203, 417-425.
- TUCKER R. W., PARDEE A. B., 1979. Centriole ciliation is related to quiescence and DNA syn-thesis in 3T3 cells. Cell 17, 527-535.
- WACŁAWEK E., WŁOGA D., 2016. Microtubule severing proteins – structure and regulation of activity. Post. Biochem. 62, 46-51.
- WESTLAKE C. J., BAYE L. M., NACHURY M. V., WRIGHT K. J., ERVIN K. E., PHU L., CHALOUNI C., BECK J. S., KIRKPATRICK D. S., SLUSAR-SKI D. C., SHEFFIELD V. C., SCHELLER R. H., JACKSON P. K., 2011. Primary cilia membrane assembly is initiated by Rab11 and transport protein particle II (TRAPPII) complex-dependent trafficking of Rabin8 to the centrosome. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 108, 2759-2764. WHEATLEY D. N., WANG A. M., STRUGNELL G. E.,
- 1996. Expression of primary cilia in mammali-an cells. Cell Biol. Inter. 20, 73-81.
- WLOGA D., JOACHIMIAK E., LOUKA P., GAERTIG J., 2017. Posttranslational modifications of tubulin and cilia. Cold Spring Harb Perspect Biol. 9.
- doi: 10.1101/cshperspect.a028159. Q., ZHANG Y., WEI Q., HUANG Y., HU J., LING K., 2016. Phosphatidylinositol phosphate ki-nase PIPKy and phosphatase INPP5E coordi-nate initiation of ciliogenesis. Nat. Commun. Xu
- 7, 10777.
 YAN X., ZHU X., 2013. Branched F-actin as a negative regulator of cilia formation. Exp. Cell Res. 319, 147-151.
- ZHAO X., JIN M., WANG M., SUN L., HONG X., CAO Y., WANG C., 2016. Fidgetin-like 1 is a ciliogenesis-inhibitory centrosome protein. Cell Cycle 15, 2367-2375.
- ZHOU X., FAN L.X., LI K., RAMCHANDRAN R., CAL-VET J.P., LI X., 2014. SIRT2 regulates ciliogenesis and contributes to abnormal centrosome amplification caused by loss of polycystin-1. Hum, Mol, Genet. 23, 1644-1655.

KOSMOS Vol. 67, 1, 179-193, 2018

MARTYNA POPRZECZKO, EWA JOACHIMIAK, DOROTA WŁOGA, HANNA FABCZAK

Laboratory of Cytoskeleton and Cilia Biology, Department of Cell Biology, Nencki Institute of Experimental Biology PAS, 3Pasteur Str., 02-093 Warsaw, E-mail: h.fabczak@nencki.gov.pl

BIOGENESIS OF THE PRIMARY CILIUM

Summary

Cilia are highly specialized, microtubule-based protrusions, extended on cell surface in almost all mammalian cell types. They function as cell antennae that receive and transmit signals from the environment to the cell body. Cilia formation, so-called ciliogenesis is strictly controlled at multiple levels by a number of proteins, and correlated with the cell cycle progression. Cilia dysfunctions cause a wide range of human diseases, called ciliopathies. Moreover, ciliary defects may lead to obesity and cancer. In this article, we summarize current knowledge concerning cilia function and structure, regulation of ciliogenesis, and the most important signaling pathways and diseases affected by cilia dysfunction.

Key words: cell cycle, ciliogenesis, ciliopathies, primary cilium