EWA JOACHIMIAK

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

BIOGENEZA CENTRIOLI

WSTĘP

Centriole to występujące u zwierząt struktury mikrotubularne, które w toku ewolucji powstały z przekształcenia ciałek podstawowych i, co ciekawe, w pewnych warunkach mogą ponownie być przekształcone w te struktury. Zrąb centrioli stanowi dziewięć tripletów mikrotubularnych rozmieszczonych regularnie na obwodzie okręgu (patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMOSU). Komórki somatyczne w fazie G1 (komórki po zakończeniu podziału komórkowego) lub G0 (komórki zróżnicowane) zawierają dwie centriole, tzw. centriolę matczyną i centriolę potomną, wchodzące w skład centrosomu (wyjątkiem są niektóre typy komórek, w których dochodzi do degradacji centrioli i centrosomu). Centrosom pełni niezwykle istotne funkcje zarówno w komórkach spoczynkowych (niedzieliących się), jak i w trakcie podziału komórkowego. W interfazie centrosom stanowi główne (lecz nie jedyne) centrum organizacji mikrotubul (ang. microtubule organizing center, MTOC), uczestnicząc w regulacji kształtu komórki, rozmieszczenia i integralności organelli, transportu wewnątrzcytoplazmatycznego czy odpowiedzi na sygnały zewnątrzkomórkowe. Natomiast podczas mitozy, dwa centrosomy (zawierające po dwie centriole) stają się biegunami wrzeciona kariokinetycznego, umożliwiając równy rozdział chromosomów do komórek potomnych.

Centriole pełnią także istotną rolę niezależną od centrosomu. W interfazie centriola matczyną przekształcana jest w ciało podstawowe, z którego wyrasta tzw. rząska pierwotna, będąca organellum sensorycznym w

większości typów komórek zwierzęcych (patrz POPRZECZKO i współaut. w tym zeszycie KOSMOSU). Wyjątkiem są komórki nabłonków orzęsionych i nabłonka węchowego, w których występuje do kilkuset centrioli przekształconych w ciała podstawowe, dających początek rząskom ruchomym/węchowym.

Liczba centrioli w komórce jest ściśle regulowana. Zbyt duża ich liczba w komórkach proliferujących (obserwowana np. w licznych typach nowotworów) prowadzi do powstania większej liczby centrosomów, co skutkuje powstaniem wielobiegunowego wrzeciona podziałowego, nierównocennym rozdziałem chromosomów do komórek potomnych i niestabilnością genetyczną komórki. Z kolei zbyt mała liczba centrioli w komórkach nabłonków orzęsionych uniemożliwia wytworzenie odpowiedniej liczby rząsek ruchomych. Powoduje to zmniejszony przepływ płynu mózgowo-rdzeniowego, spowolniony transport komórki jajowej do macicy (grożący ciążą pozamaciczną), a także mało wydajne oczyszczanie śluzowo-rząskowe (usuwanie śluzu wraz z zanieczyszczeniami z dróg oddechowych), prowadzące do chronicznych infekcji dróg oddechowych, a nawet słaby węch (receptory węchowe umieszczone są na przekształconych rząskach w komórkach nabłonka węchowego).

Zarówno podział komórki, jak i różnicowanie nabłonków orzęsionych wymaga zatem powielenia liczby centrioli. Proces ten nazywany jest biogenezą lub duplikacją. Jednak w komórkach dzielących się centriole muszą zostać powielone tylko raz, aby przed podziałem komórka zawierała dokładnie 4 centriole (dwa centrosomy), podczas gdy w ko-

Ryc. 1. Etapy duplikacji centrioli na drodze „klasycznej”.

Szczegóły w tekście.

mórkach nabłonków orzęsionych musi dojść do ich wielokrotnego powielenia.

Tak duża różnica w liczbie tworzonych centrioli związana jest z odmiennym mechanizmem biogenezy tych organelli. W komórkach proliferujących powielane są one w procesie tzw. „klasycznej” duplikacji zwanej też „centriolarną”. Z kolei, w różnicujących komórkach nabłonków orzęsionych mamy do czynienia z tzw. duplikacją „deuterosomalną”.

Proces duplikacji centrioli badany był niezależnie przez wiele grup badawczych, z wykorzystaniem kilku organizmów modelowych, w tym nicienia *Caenorhabditis*, muszki *Drosophila* i komórek ssaczych. Dlatego w większości przypadków białkom homologicznym nadano różne nazwy. W poniższym opisie użyte zostaną nazwy białek/genów mysich.

„KLASYCZNA” DUPLIKACJA CENTRIOLI

Najlepiej poznana jest „klasyczna” ścieżka powielania centrioli w komórkach zwierzęcych (BANTERLE i GÖNCZY 2017).

Duplikacja centrioli centrosomu jest inicjowana wraz z wejściem komórki w fazę S cyklu komórkowego i przejawia się powstaniem w proksymalnej części każdej z centrioli (zwanymi odtąd centriolami matczynymi) tzw. struktury koła u wozu (patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMOSU). Następnie, w fazie S i G2, przy główkach struktury koła u wozu dochodzi do wytworzenia mikrotubul tripletów: najpierw powstają pełne

tubule A, a dopiero w późniejszych etapach dobudowywane są bardziej zewnętrzne, niepełne tubule B i C (Ryc. 1).

Regulacja procesu powielania centrioli na drodze „klasycznej” jest wielopoziomowa, sprzężona z fazami cyklu komórkowego i bardzo ściśle kontrolowana. Jest to konieczne, ponieważ centriole, stanowiąc składnik centrosomu, budują bieguny wrzeciona mitotycznego. Ich nadmiar mógłby spowodować powstawanie wielobiegunowego wrzeciona i nierównocenny rozdział chromosomów.

Jednym z kluczowych regulatorów w procesie duplikacji centrioli jest kinaza Plk4 (ang. Polo-like 4 kinase), która przyłącza się do centrioli jeszcze w fazie G1 (czyli przed rozpoczęciem procesu powielania centrioli) za pośrednictwem białka Cep192 (Ryc. 2A). Jednak na tym etapie cyklu komórkowego kinaza jest nieaktywna.

Przejście punktu kontrolnego G1/S powoduje, że wokół istniejących (dwóch) centrioli zaczynają być gromadzone w sposób hierarchiczny białka regulatorowe: CDK5RAP2, Cep152, Wdr62 i Cep63 (KODANI i współaut. 2015). Białko Cep152 lokalizuje się w proksymalnej części centrioli i ma większe powinowactwo do kinazy Plk4 niż białko Cep192. Prawdopodobnie (choć nie do końca jest to jasne) to Cep152 powoduje, że kinaza Plk4, przemieszczana jest do strefy proksymalnej centrioli, gdzie następnie dochodzi do interakcji pomiędzy Plk4 a jej głównym substratem, białkiem STIL (Ryc. 2B). Dotychczas nie ustalono, czy lokalizacja białka STIL przy centrioli zależy od

Ryc. 2. Regulacja inicjacji duplikacji centrioli na drodze „klasycznej”.

A. Nieaktywna kinaza Plk4 (szare kulki) wiąże się do centrosomu za pośrednictwem białka Cep192 (różowy cylinder). Jednocześnie białko STIL (żółty prostopadłościan) nie jest wiązane do centrosomu ponieważ ulega ubikwitynacji przez ligazę APC/C^{dh1} (niebieska elipsoida) i degradacji w proteasomie (różowy kształt). B. Nieaktywna kinaza Plk4 przemieszczana jest do proksymalnego odcinka centrioli gdzie oddziałuje z białkiem Cep152 (zielony cylinder). Jednocześnie kinaza Nek7 (czerwona elipsoida) dezaktywuje ligazę APC/C^{dh1} (szara elipsoida). Powoduje to brak ubikwitynacji białka STIL, które dołączane jest do centrioli, gdzie wiąże się z kinazą Plk4. C. Dochodzi do lokalnej aktywacji Plk4 (czerwona kulka) i fosforylacji białka STIL (pomarańczowy prostopadłościan). Miejsce to wyznacza pozycję powstawania centrioli potomnej. D. Ufosforylowane białko STIL wiąże białko SAS-6, co rozpoczyna powstawanie struktury koła u wozu (zielony kształt).

kinazy Plk4, czy też związana jest z obecnością innych czynników. Wiadomo jedynie, że poziom białka STIL jest regulowany poprzez jego degradację, a zahamowanie tej degradacji jest związane z aktywnością kinazy Nek7 z rodziny NIMA (ang. never in mitosis *Aspergillus*). Tak długo, jak kinaza ta pozostaje nieaktywna, białko STIL podlega degradacji zależnej od ligazy ubikwitynowej APC/C^{Cdh1} (Ryc. 2A). Wydaje się, że aktywacja Nek7 dezaktywuje ligazę ubikwitynową APC/C^{Cdh1}, co umożliwia gromadzenie białka STIL w pobliżu centrioli (GUPTA i współaut. 2017) i kolejne etapy inicjacji duplikacji tej struktury (Ryc. 2B).

Plk4 lokalnie fosforyluje gromadzące się wokół centrioli białko STIL, co wyznacza miejsce powstania nowej centrioli (Ryc. 2C). Fosforylacja STIL ma kluczowe znaczenie, ponieważ z jednej strony ufosforylowane białko STIL stabilizuje kinazę Plk4 (co wywołuje sprzężenie dodatnie aktywacji Plk4 i fosforylacji STIL), a z drugiej, nabiera zdolności wiązania białka SAS-6. Gromadzące się białko SAS-6 organizuje się (przy udziale białka STIL) w dziewięcioramienną strukturę koła u wozu (Ryc. 2D) (patrz JOACHIMIAK w tym zeszycie KOSMOSU). W kolejnych etapach, do ramion SAS-6 dołączane jest białko Cep135 (Bld10), które tworzy główki ramion, a także białko CPAP (BANTERLE i GÖNCZY 2017), które ma zdolność wiązania białek z rodziny tubulin, między innymi gamma-tubuliny. Dlatego w główkach ramion struktury koła u wozu gromadzona jest gamma-tubulina i dochodzi do nukleacji pojedynczych mikrotubul (tzw. tubul A). Aby możliwe było dobudowanie tubuli B i C i w rezultacie powstanie tripletów, niezbędna jest obecność dwóch niemikrotubularnych tubulin, delta- i epsilon-tubuliny. Wydłużanie mikrotubul tripletów, które zapoczątkowane jest w fazie S cyklu komórkowego, nie jest synchroniczne i trwa również w fazie G2. Najpierw wydłużaniu ulegają tubule A i dopiero po osiągnięciu przez nie pełnej długości, dochodzi do wydłużania tubuli B i C (LI i współaut. 2012).

W powstawaniu centrioli bierze także udział ścieżka sygnałowa związana z cyklem komórkowym, z udziałem kinaz Cdk2/cykliny A/E oraz Cdk1/cykliny B. Wykazano, że kinaza Cdk2 jest niezbędna w procesie proliferacji centrioli, jednak dotychczas nie wyjaśniono jaki jest jej udział w tym procesie. Udowodniono, że jednym z substratów Cdk2, którego fosforylacja jest niezbędna dla inicjacji powstawania centrioli, jest białko Rb (Retinoblastoma), które w jądrze komórkowym oddziałuje z czynnikiem transkrypcyjnym z rodziny E2F (MERALDI i współaut. 1999). Po przemieszczeniu kompleksu Cdk2/cykli-

na A/E do jądra komórkowego dochodzi do fosforylacji białka Rb, co skutkuje aktywacją czynnika transkrypcyjnego E2F (YAMASAKI 2003). Transkrypcja i synteza białek zależna od E2F wydaje się być niezbędna w procesie powstawania centrioli, choć nie zostało wykazane, które białka związane z proliferacją centrioli są syntetyzowane pod wpływem aktywacji E2F.

Wydaje się, że substratami Cdk2 mogą być również niektóre białka centrioli. W trakcie fazy S cyklu komórkowego, kinaza Cdk2 gromadzona jest w pobliżu centrioli w sposób zależny od białka Cep63, co sugeruje, że Cdk2 może fosforylować białka centrioli, niezależnie od swojej funkcji jądrowej (KODANI i współaut. 2015). Jak do tej pory nie ustalono jednak, czy i jakie białka centriolarne są fosforylowane przez Cdk2 w fazie S i jaka mogłaby być rola tej fosforylacji.

Z kolei, w trakcie mitozy aktywna kinaza Cdk1/cykliny B, wiąże białko STIL. Powoduje to, że w trakcie podziału komórkowego białko STIL nie może oddziaływać z kinazą Plk4, dlatego nie jest ona aktywowana. W rezultacie hamowana jest reduplikacja centrioli w fazie M, która mogłoby doprowadzić do destabilizacji genomu komórek potomnych (BANTERLE i GÖNCZY 2017).

Na duplikację centrioli wpływa również obecność łącznika pomiędzy centriolą matczyną i potomną. W fazie G1 cyklu komórkowego centriole centrosomu połączone są ze sobą włóknistą strukturą, w skład której wchodzi białko C-Nap1 (zwane też Cep250). Przejście komórki do fazy S wiąże się z degradacją (lub depolimeryzacją) tego białka i fizycznym rozdzieleniem się centrioli. Tylko oddzielone centriole zdolne są do rozpoczęcia procesu powielania (AGIRCAN i współaut. 2014).

Nie tylko inicjacja procesu powstawania centrioli, lecz także regulacja wydłużania tej struktury jest ściśle regulowana w cyklu komórkowym. Wykazano, że centriole potomne w trakcie fazy S osiągają do 70% swej długości, a dokończenie wzrostu następuje dopiero w fazie G2. W komórkach sztucznie zatrzymanych w fazie S (np. poprzez podanie inhibitorów replikacji DNA) nie dochodzi do powstania centrioli pełnej długości i dopiero po wywołaniu fazy G2 (np. po usunięciu inhibitorów z pożywki) komórki są w stanie wytworzyć prawidłowe centriole potomne (BANTERLE i GÖNCZY 2017).

Regulacja długości centrioli odbywa się głównie przy udziale kompleksu białek tzw. „czapeczki” (ang. cap), zlokalizowanej w dystralnej części centrioli. W skład tego kompleksu wchodzi m.in. wspomniane już białko CPAP. Ponadto, w kompleksie tym występują ściśle ze sobą oddziałujące białka CP110

i Cep97 (patrz POPRZECZKO i współaut. w tym zeszycie KOSMOSU). Co ciekawe, CPAP i CP110/Cep97 wykazują przeciwstawne działanie w procesie regulacji długości centrioli: CPAP promuje wydłużanie tej struktury, podczas gdy CP110/Cep97 hamuje jej wzrost. W skład kompleksu czapeczki wchodzi także białko Cep120, SPICE1 oraz Cep295, które oddziałują z CPAP, uczestnicząc w wydłużaniu centrioli, jednak mechanizm ich działania nie został wyjaśniony (COMARTIN i współaut. 2013). Z jednej strony dowiedziono, że tzw. domena LID białka CPAP, oddziałując z końcami plus mikrotubul centrioli, wpływa na tempo ich wzrostu (SHARMA i współaut. 2016), a nadprodukcja tego białka może doprowadzić do powstawania centrioli ze znacznie wydłużonymi mikrotubulami. Wskazywałoby to na kluczową rolę białka CPAP w procesie wydłużania centrioli. Z drugiej strony, ostatnio opublikowane badania (CHANG i współaut. 2016) wykazały, że brak białka Cep295 może zahamować proces wydłużania centrioli, nawet przy nadprodukcji białka CPAP wskazując, że Cep295 ma większe znaczenie niż CPAP w aktywacji wzrostu mikrotubul centriolarnych. Ponadto, CPAP wraz z Cep135 są niezbędne w kotwiczeniu Cep295 do centrioli,

co dodatkowo utrudnia zrozumienie mechanizmu wzajemnego działania tych białek, dlatego niezbędne są dalsze badania w tym kierunku.

„DEUTEROSOMALNA” DUPLIKACJA CENTRIOLI

Znacznie mniej wiadomo o regulacji duplikacji ciałek podstawowych u organizmów jednokomórkowych. Morfologicznie proces ten przebiega podobnie jak „klasyczna” ścieżka powielania centrioli. Należy jednak pamiętać, że w przeciwieństwie do centrioli potomnej, nowopowstające ciała podstawowe, tuż po zakończeniu procesu duplikacji, są podłączane do błony komórkowej, gdzie pełnią swoją funkcję. Analiza genomów, a także liczne badania biochemiczne potwierdziły, że w procesie duplikacji ciałek podstawowych u jednokomórkowców biorą udział homologi białek występujących u zwierząt: SAS-6, Cep135, gamma-, delta- i epsilon-tubulina. Wydaje się jednak, że procesy regulujące inicjację duplikacji ciałek podstawowych mają inny przebieg, przynajmniej u orzęsków, ponieważ w ich genomach nie występują homologi białek takich jak Plk4 czy Cep192 (PEARSON i WINEY 2009).

Ryc. 3. Powielanie centrioli na drodze „deuterosomalnej”.

A. Niezróżnicowane komórki nabłonka orzęsionego zawierają dwie centriole. B. Po rozpoczęciu różnicowania wokół centrioli potomnej dochodzi do niesynchronicznego powstawania licznych deuterosomów, przy których formowane są procentriole. Na tym etapie mikrotubule procentrioli nie wydłużają się. W literaturze anglojęzycznej ten etap nazywany jest „halo stage”. C. Po utworzeniu odpowiedniej liczby deuterosomów dochodzi do synchronicznej aktywacji wzrostu mikrotubul procentrioli. W tym samym czasie wokół centrioli również powstają procentriole. W literaturze anglojęzycznej ten etap nazywany jest „flower stage”.

Jak już wspomniano, podczas różnicowania, komórki nabłonka orzęsionego wytwarzają od kilkudziesięciu do nawet około 300 ciałek podstawowych (MEUNIER i AZIMZADEH 2016). Powstanie tak licznych ciałek, z początkowo dwóch centrioli obecnych w komórce, wymaga modyfikacji procesu duplikacji centrioli. I rzeczywiście, w różnicujących komórkach nabłonków orzęsionych przebieg biogenezy centrioli ma inny charakter niż w komórkach proliferujących.

Jak każda komórka somatyczna, również komórki nabłonka orzęsionego przed różnicowaniem zawierają jeden centrosom z dwiema centriolami (Ryc. 3A). W trakcie różnicowania w komórkach nabłonka orzęsionego gromadzony jest fibrylogranularny materiał, tworzący specyficzne struktury zwane deuteriosomami. Wokół każdego deuteriosomu powstaje kilka do kilkunastu zawiązków centrioli, tzw. procentrioli (Ryc. 3B). Co ciekawe, w różnych komórkach deuteriosomy mogą mieć odmienne rozmiary i dzięki temu tworzyć różną liczbę procentrioli. Przykładowo, w komórkach nabłonka dróg oddechowych powstaje około 50-100 deuteriosomów o wielkości 100-200 nm, tworzących po kilka procentrioli, natomiast komórki ependymy (nabłonka wyściełającego komory mózgu) wytwarzają mniej liczne, ale większe deuteriosomy (do 500 nm), tworzące nawet po kilkanaście procentrioli (YAN i współaut. 2016). Deuteriosomy tworzone są niesynchronicznie, a w okresie ich powstawania (ang. halo stage) procentriole nie ulegają wydłużeniu (Ryc. 3B). Dopiero po zakończeniu powstawania deuteriosomów, kiedy liczba procentrioli jest właściwa, wszystkie procentriole jednocześnie ulegają wydłużeniu (ang. flower stage) (Ryc. 3C), a następnie podłączeniu do błony komórkowej, przekształceniu w ciała podstawowe (ang. basal body stage) i orzęsieniu (AL JORD i współaut. 2014) (Ryc. 3).

Mechanizm molekularny procesu powielania centrioli na drodze „deuterosomalnej” jest bardzo słabo poznany. Nieliczne badania wskazują, że deuteriosomy powstają w okolicach części proksymalnej centrioli potomnej, natomiast centriola matczyna nie bierze udziału w wytwarzaniu tych struktur. Na początkowym etapie różnicowania komórki nabłonków orzęsionych znacznie zwiększają poziom transkrypcji genów (tym samym podnosząc poziom białek) związanych z „klasyczną” drogą duplikacji centrioli: *CEP63*, *CEP152* i *PLK4*. Dodatkowo, syntezie ulega białko specyficzne wyłącznie dla tego typu komórek DEUP1 (zwane również CCDC67), które jest paralogiem (białkiem z tej samej rodziny, o podobnej budowie pierwszo- i drugorzędowej) białka Cep63, występującym wyłącznie u kręgowców, z wyjątkiem

ryb promieniopłetwych (MEUNIER i AZIMZADEH 2016). DEUP1 prawdopodobnie oligomeryzuje w struktury sferyczne i wydaje się stanowić zrąb strukturalny i funkcjonalny deuteriosomów (MEUNIER i AZIMZADEH 2016). Co ciekawe, „zmuszenie” komórek somatycznych mysich linii komórkowych NIH3T3 (fibroblasty) lub mIMCD3 (nabłonek kanalików nerkowych) do syntezy DEUP1 spowodowało powstanie struktur przypominających deuteriosomy, zdolnych do tworzenia procentrioli (MEUNIER i AZIMZADEH 2016). DEUP1, podobnie jak Cep63, ma zdolność wiązania Cep152 (MEUNIER i AZIMZADEH 2016).

Jednak DEUP1 nie jest jedynym składnikiem deuteriosomów, odpowiedzialnym za wiązanie Cep152. W deuteriosomach występuje także białko CCDC78 o podobnej funkcji. Obniżenie ekspresji genu *CCDC78* u *Xenopus* prowadzi do zmniejszenia puli białka Cep152 związanej z deuteriosomami i w rezultacie obniżenia liczby centrioli w nabłonku orzęsionym (KLOS DEHRING i współaut. 2013).

W deuterosomalnej ścieżce duplikacji centrioli białko Cep152 pełni podobną rolę jak w ścieżce „klasycznej”, tzn. uczestniczy w podłączeniu kinazy Plk4 do deuteriosomu. Nie wiadomo jednak, czy aktywacja Plk4 związanej z deuteriosomem odbywa się z udziałem tego samego mechanizmu, co w przypadku drogi „centriolarnej”. Być może nie, skoro deuteriosom jest miejscem powstania wielu centrioli. Wiadomo jednak, że aktywacja Plk4 w deuteriosomie (podobnie jak w ścieżce „klasycznej”) prowadzi do gromadzenia wokół tej struktury białek uczestniczących w powstawaniu struktury koła u wozu i tripletów mikrotubul. Jednak, w przeciwieństwie do drogi klasycznej, na tym etapie nie dochodzi do wydłużenia mikrotubul tripletów (jak wspomniano, mikrotubule centrioli ulegają wydłużeniu dopiero po powstaniu w komórce odpowiedniej liczby procentrioli). Mechanizm zapobiegający wydłużaniu tripletów i następnie wywołujący ich synchroniczne wydłużanie jest nieznan.

Większość procentrioli w różnicujących komórkach nabłonka orzęsionego powstaje na drodze „deuterosomalnej”. Jednak jak się okazuje, deuteriosomy nie są jedynym miejscem tworzenia procentrioli w tych komórkach. Badania ostatnich lat pokazały, że, dodatkowo, zarówno centriola matczyna, jak potomna są miejscem powstawania procentrioli na drodze zbliżonej do „klasycznej”, z tą różnicą, że powstaje wokół nich kilka procentrioli jednocześnie (Ryc. 3). Powstałe w ten sposób centriole stanowią nikły odsetek wszystkich ciałek podstawowych w komórkach nabłonka orzęsionego (AL JORD i współaut. 2014).

Prawdopodobnie te dwie główne drogi powielania centrioli, „klasyczna” i „deuterosomalna”, nie są jedynymi, które występują w przyrodzie.

Przykładowo, w trakcie rozwoju embrionalnego zarodka myszy, ale nie szczura czy człowieka, komórki aż do stadium wczesnej blastocysty (stadium 64-komórkowe) dzielą się z udziałem centrów organizacji mikrotubul, w których występuje gamma-tubulina, ale brak jest centrioli (GUETH-HALLONET i współaut. 1993). Następnie, z udziałem nieznanego mechanizmu dochodzi do powstania centrioli „*de novo*”, mimo braku wcześniej istniejących struktur centriolarnych. Wydaje się też, że choć komórki ludzkie nie wykorzystują w warunkach normalnych mechanizmu formowania centrioli „*de novo*”, ewolucyjnie zachowały tę możliwość. Komórki siatkówki człowieka (linia komórkowa RPE-1) pozbawione delta-tubuliny charakteryzują się niestabilnością centrioli, które ulegają rozpadowi tuż po zakończeniu podziału komórkowego. Następnie, w trakcie fazy S cyklu komórkowego odbudowują centriole „*de novo*”, przy czym często wykazują one nieprawidłową budowę (WANG i współaut. 2017).

Choć obecny stan wiedzy pozwala na zrozumienie przebiegu duplikacji centrioli, szczególnie na drodze „klasycznej”, nadal do wyjaśnienia pozostaje wiele aspektów regulacji procesu powielania tych struktur. Znajomość tych mechanizmów może pomóc w zrozumieniu czynników wywołujących niektóre patologie, tym samym przyczyniając się do poszukiwania nowych terapii.

Streszczenie

Centriole są mikrotubularnymi strukturami wchodzącymi w skład centrosomu, występującymi u zwierząt. Struktury te pełnią istotne funkcje zarówno podczas interfazy i mitozy komórek proliferujących, jak i w zróżnicowanych komórkach, włączając nabłonki orzęsione. Liczba centrioli w komórce jest ściśle kontrolowana, gdyż ich nadmiar lub niedobór prowadzi do zaburzeń podziału komórkowego lub funkcjonowania komórek. Centriole powstają w procesie zwanym biogenezą lub duplikacją. W komórkach proliferujących centriole są powielane jeden raz, podczas gdy w komórkach nabłonków orzęsionych dochodzi do namnożenia większej ich liczby, co związane jest z odmiennym mechanizmem powielania tych organelli. W procesie tzw. „klasycznej” duplikacji, zwanej też „centriolarną”, która ma miejsce w komórkach dzielących się, dochodzi do wytworzenia dwóch nowych centrioli. Z kolei podczas tzw. duplikacji „deuterosomalnej”, w różnicujących komórkach nabłonków orzęsionych wytwarzanych jest nawet kilkaset centrioli.

LITERATURA

- AGIRCAN F.G., SCHIEBEL E., MARDIN B. R., 2014. *Separate to operate: control of centrosome positioning and separation*. Philos. Trans R Soc. Lond B Biol. Sci. 369, doi: 10.1098/rstb.2013.0461.
- AL JORD A., LEMAITRE A. I., DELGEHYR N., FAUCOURT M., SPASSKY N., MEUNIER A., 2014. *Centriole amplification by mother and daughter centrioles differs in multiciliated cells*. Nature 516, 104-107.
- BANTERLE N., GÖNCZY P., 2017. *Centriole biogenesis: from identifying the characters to understanding the plot*. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 33, 23-49.
- CHANG C. W., HSU W. B., TSAI J. J., TANG C. J., TANG T. K., 2016. *CEP295 interacts with microtubules and is required for centriole elongation*. J. Cell Sci. 129, 2501-2513.
- COMARTIN D., GUPTA G. D., FUSSNER E., COYAUD E., HASEGAN M., ARCHINTI M., CHEUNG S. W., PINCHEV D., LAWOS S., RAUGHT B., BAZZETT-JONES D. P., LÜDERS J., PELLETIER L., 2013. *CEP120 and SPICE1 cooperate with CPAP in centriole elongation*. Curr. Biol. 23, 1360-1366.
- GUETH-HALLONET C., ANTONY C., AGHION J., SANTA-MARIA A., LAJOIE-MAZENC I., WRIGHT M., MARO B., 1993. *gamma-Tubulin is present in acenitriolar MTOCs during early mouse development*. J. Cell Sci. 105, 157-166.
- GUPTA A., TSUCHIYA Y., OHTA M., SHIRATSUCHI G., KITAGAWA D., 2017. *NEK7 is required for G1 progression and procentriole formation*. Mol. Biol. Cell 28, 2123-2134.
- KLOS DEHRING D. A., VLADAR E. K., WERNER M. E., MITCHELL J. W., HWANG P., MITCHELL B. J., 2013. *Deuterosome-mediated centriole biogenesis*. Dev. Cell 27, 103-112.
- KODANI A., YU T. W., JOHNSON J. R., JAYARAMAN D., JOHNSON T. L., AL-GAZALI L., SZTRIHA L., PARTLOW J. N., KIM H., KRUP A. L., DAMMERMANN A., KROGAN N. J., WALSH C. A., REITER J. F., 2015. *Centriolar satellites assemble centrosomal microcephaly proteins to recruit CDK2 and promote centriole duplication*. Elife 22, 4.
- LI S., FERNANDEZ J. J., MARSHALL W. F., AGARD D. A., 2012. *Three-dimensional structure of basal body triplet revealed by electron cryotomography*. EMBO J. 31, 552-562.
- MERALDI P., LUKAS J., FRY A. M., BARTEK J., NIGG E. A., 1999. *Centrosome duplication in mammalian somatic cells requires E2F and Cdk2-cyclin A*. Nat. Cell Biol. 1, 88-93.
- MEUNIER A., AZIMZADEH J., 2016. *Multiciliated cells in animals*. Cold Spring Harb Perspect Biol. 8, doi: 10.1101/cshperspect.a028233.
- PEARSON C. G., WINEY M., 2009. *Basal body assembly in ciliates: the power of numbers*. Traffic 10, 461-471.
- SHARMA A., AHER A., DYNES N. J., FREY D., KATRUKHA E. A., JAUSSE R., GRIGORIEV I., CROISIER M., KAMMERER R. A., AKHMANOVA A., GÖNCZY P., STEINMETZ M. O., 2016. *Centriolar CPAP/SAS-4 imparts slow processive microtubule growth*. Dev. Cell 37, 362-376.
- WANG J. T., KONG D., HOERNER C. R., LONCAREK J., STEARNS T., 2017. *Centriole triplet microtubules are required for stable centriole formation and inheritance in human cells*. Elife 6, doi: 10.7554/eLife.29061.
- YAMASAKI L., 2003. *Role of the RB tumor suppressor in cancer*. Cancer Treat. Res. 115, 209-239.
- YAN X., ZHAO H., ZHU X., 2016. *Production of basal bodies in bulk for dense multicilia formation*. F1000Res. 5, doi: 10.12688/f1000research.8469.1.

KOSMOS Vol. 67, 1, 163–170, 2018

EWA JOACHIMIAK

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

BIOGENESIS OF CENTRIOLES

Summary

Centrioles are microtubule-based organelles that in animal cells are a part of the centrosome. These structures play an important role during both interphase and mitosis in proliferating cells, as well as in differentiated cells, including ciliation of epithelial cells. The number of centrioles is strictly regulated as their excess or reduction leads to abnormalities in cell division or cell functions. Centrioles are formed in a process called biogenesis or duplication. In proliferating cells, centrioles are duplicated only once in each cell cycle, while in epithelial cells before ciliation, numerous centrioles are assembled, suggesting different mechanisms of duplication. During the so-called “classic” or “centriolar” duplication, in proliferating cells two new centrioles are formed before mitosis. By contrast, during differentiating into ciliated epithelial cells even few hundreds of new centrioles are assembled (so-called “deuterosomal” biogenesis).

Key words: cartwheel, centriole, deuterosome, duplication