

ЦИЛИИ И ЦИЛИОПАТИИ

Ф.А. Индейкин¹, М.О. Мавликеев², Р.В. Деев^{3,4}

¹ Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

² Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Институт Стволовых Клеток Человека, Москва, Россия

CILIA AND CILIOPATHY

F.A. Indeykin¹, M.O. Mavlikeev², R.V. Deev^{3,4}

¹ Kazan State Medical University, Kazan, Russia

² Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, Russia

³ I.I. Mechnikov North-West State Medical University, Saint Petersburg, Russia

⁴ Human Stem Cell Institute, Moscow, Russia

e-mail: f.indeykin@yandex.ru

Цилии (реснички) — органеллы, характерные исключительно для эукариот и встречающиеся у простейших, на соматических и половых клетках многоклеточных, а также гаметах многих растений. У человека выделяют два основных вида цилий: подвижные (двигательные) и сенсорные; также в эмбриогенезе принято выделять особые узелковые цилии, необходимые для нормального протекания гаструляции и, возможно, последующего гисто- и органогенеза. Подвижные цилии обеспечивают движение жидкой среды относительно клетки в респираторном тракте, системе желудочков головного мозга и фаллопиевых трубах либо движение самой клетки в случае сперматозоидов. Главной функцией сенсорных цилий является восприятие изменений внешней среды и находящихся в ней сигнальных молекул и их преобразование во внутриклеточные сигналы, регулирующие пролиферацию, дифференцировку и запрограммированную клеточную гибель. Клинический интерес вызывают цилиопатии — группа патологических состояний, связанных с нарушениями развития, строения и функционирования цилий. К наиболее изученным цилиопатиям относят поликистозную болезнь почек, нефронофтиз, синдромы Барде-Бидля, Жубера, Мекеля, Картагенера, Кароли и др. В обзоре представлены современные данные об эволюции, строении и физиологии цилий, а также закономерности патоморфогенеза цилиопатий; приведен клинко-морфологический анализ случая синдрома Кароли.

Ключевые слова: цилии, флагеллы, цилиопатии, первичный поликистоз почек, синдром Кароли.

Введение

Цилии (реснички) — это органеллы, характерные исключительно для эукариот и встречающиеся у простейших, на соматических и половых клетках многоклеточных, а также на гаметах многих растений [1, 2]. Обязательными элементами цилии являются базальное тельце (БТ) и аксонема. БТ служат интегративным элементом, механически и функционально соединяющим цилию с клеткой. Со стороны клетки БТ, состоящее из центриоли, закрепляет цилию в цитоскелете и выполняет функцию селектора между цитоплазмой клетки и цилии. Для аксонемы БТ играет роль матрицы, задающей конфигурацию образующих её микротрубочек. Сама аксонема, образованная девятью расположенными по окружности дуплетами микротрубочек, покрытыми клеточной мембраной, является подвижной внеклеточной частью цилии, через которую реализуются её моторные или сенсорные функции (рис. 1).

Начало изучения цилий связано с Антони ван Левенгуком, который в 1674–1675 годах обнаружил их на клетках простейших и, обозначив словом «tauyl»,

Cilia (cilia) are organelles that are characteristic exclusively for eukaryotes and are found in protozoa, on somatic and germ cells of multicellular, as well as gametes of many plants. In humans, two main types of cilia are distinguished: motile and sensory; also in embryogenesis, it is customary to isolate special nodular cilia necessary for the normal course of gastrulation and possibly subsequent histo- and organogenesis. Motile cilia provide the movement of the liquid medium relative to the cell in the respiratory tract, the ventricular system of the brain and the fallopian tubes, or the movement of the cell itself in the case of sperm. The main function of sensory cilia is the perception of changes in the external environment and the signal molecules inside it and their conversion into intracellular signals that regulate proliferation, differentiation, and programmed cell death. Ciliopathies, a group of pathological conditions associated with impaired development, structure, and functioning of cilia, are of clinical interest. The most studied ciliopathies include polycystic kidney disease, nephronophthisis, Barde-Beadle, Joubert, Meckel, Kartagener, Karoli etc. Clinical nephronophthisis and morphological analysis of the case of Karoli, syndrome is given.

Keywords: cilia, flagella, ciliopathy, primary polycystic kidney disease, Karoli syndrome.

описал как «структуры, в несколько раз превышающие длину клетки» [3, 4]. Введение самого термина «цилия» приписывают Отто Мюллеру, употребившему его в тексте 1786 года [4, 5] (рис. 2). Значительно позже, в 1841 году, был предложен термин «флагелла» [4, 6]. Начиная с этого времени в зарубежной литературе термин цилия использовался для описания множества этих органелл на клетке, в то время как флагелла — в случае единичной органеллы. В дальнейшем было показано принципиальное сходство в их строении [4]. Сейчас термин флагелла используют при описании органов движения сперматозоидов и протист. Также флагеллами называются морфологически похожие структуры у бактерий, имеющие, однако, принципиально иную структуру [7, 8]. Для русскоязычной литературы характерно использование терминов жгутик и реснички. Первым часто обозначают флагеллы простейших и бактерий, а также хвост сперматозоида, второй термин синонимичен цилиям. Отдельно выделяют археллум — аналогичную флагелле по функциям органеллу архей, имеющую независимую эволюцию и строение [8].

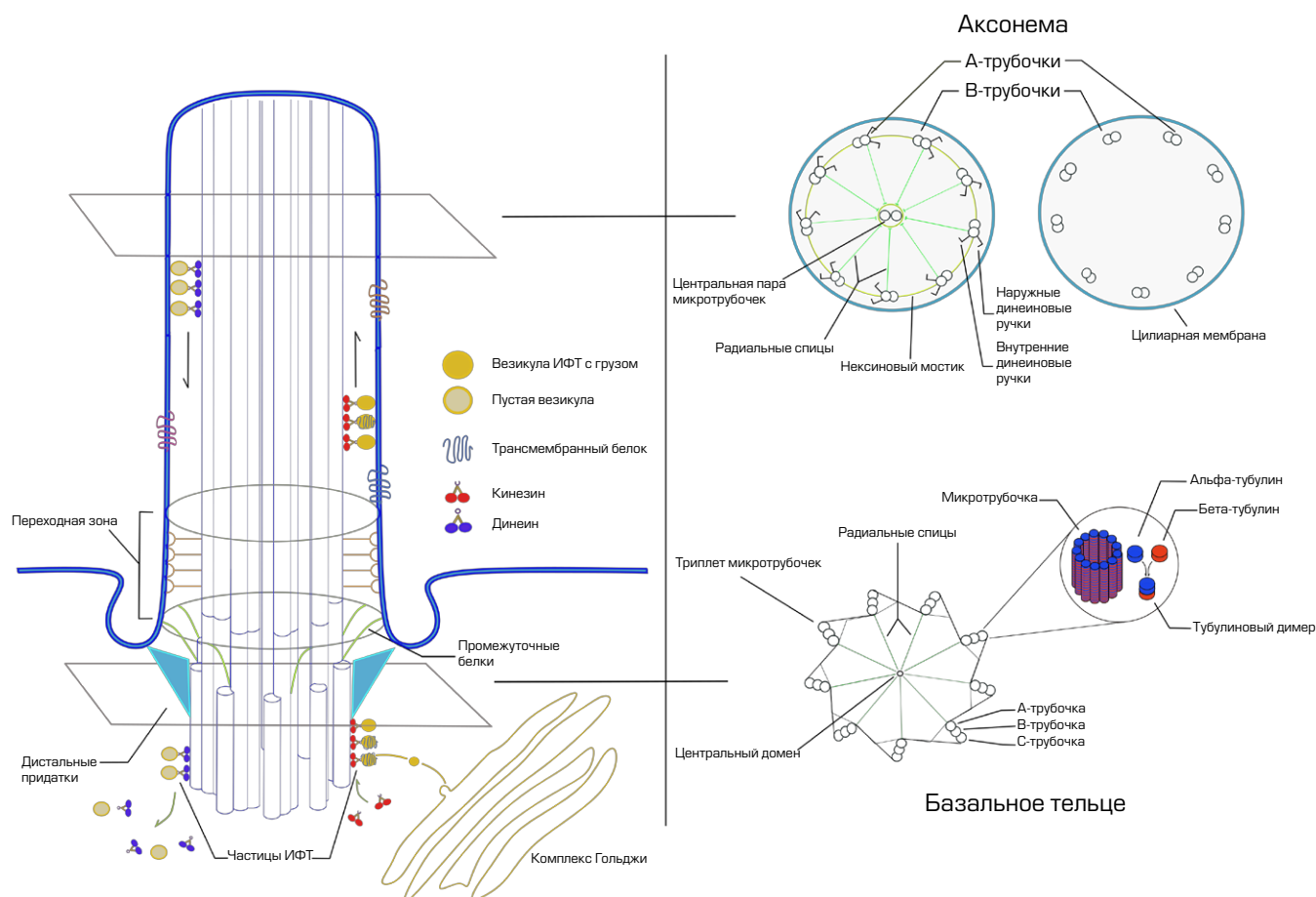


Рис. 1. Строение цилии: А — структура цилии; В — структура аксонемы подвижной цилии и сенсорной цилии (*); С — структура базального тельца. Примечание: ИФТ — интрафлагеллярный транспорт

У человека цилии есть почти на всех клетках [9]. Абсолютное их большинство представлено сенсорными цилиями, выполняющими роль органелл, воспринимающих физические и химические изменения характеристик внешней среды, а также сигнальные молекулы [10]. Функцией подвижных цилий является создание направленного тока жидкости. Это объясняет их присутствие на реснитчатых эпителиоцитах и эпителии маточных труб, а также на эпителиоцитах [11].

Практический интерес изучения цилий связан с цилиопатиями — гетерогенной группой малоизученных патологических состояний, обусловленных нарушениями развития, строения и функционирования цилий. Наиболее известные и охарактеризованные заболевания этой группы — поликистозная болезнь почек, нефронофтиз, синдром Барде-Бидля, Жубера, Мекеля, Картагенера, синдром Кароли [12]. Современные подходы к лечению этих заболеваний ограничиваются симптоматической терапией, однако расширяющееся понимание реализации цилиарной генетической программы и связи её дефектов с патоморфогенезом разных цилиопатий создает основу для разработки генетических препаратов, потенциально способных к коррекции цилиопатий [13].

Краткий очерк происхождения и эволюции цилий

На сегодняшний день отсутствует общепринятое объяснение эволюционного происхождения цилий, а имеющиеся теории носят, скорее, гипотетический характер [14]. Согласно первой гипотезе, цилии сформировались на основе имеющихся в клетке структур

цитоскелета. Согласно второй, происхождение цилий связано с внедрением в клетку вируса, синтез белков которого со временем подчинился ядерному генетическому аппарату. Её авторы аргументируют это самосборкой БТ и аксонемы и присутствием в микротрубочках БТ белков, отсутствующих в цитоплазматических микротрубочках. По их представлениям, аксонема является результатом неполного отделения вируса от плазматической мембраны [14, 15].

Предполагают, что эволюция цилий эукариот шла независимо от эволюции прокариотических флагелл, обладающих принципиально отличным строением. В результате сравнительных биоинформатических исследований было определено, что существует репертуар структурных генов цилий, общий для разных групп эукариот и сохраняющийся на протяжении всей их эволюции [16–18].

Формирование цилий эволюционно крайне продолжительный процесс. Гипотетически флагелле ранних эукариот предшествовала протофлагелла — выпячивание цитоплазматической мембраны, содержащее микротрубочки. Она не давала возможности передвижения, однако могла использоваться для прикрепления к субстрату или для питания за счет ретроградного транспорта, переносающего внутрь клетки адгезированные на поверхности цилии питательные элементы [17]. Протофлагелла стала основой для множества последующих надстроек и усовершенствований. Её появление было связано с приобретением клеткой полярности, формированием отдельного мембранного домена, позволившего сосредоточить на нем набор рецепторов для приема и передачи сигнала, участком изолированной

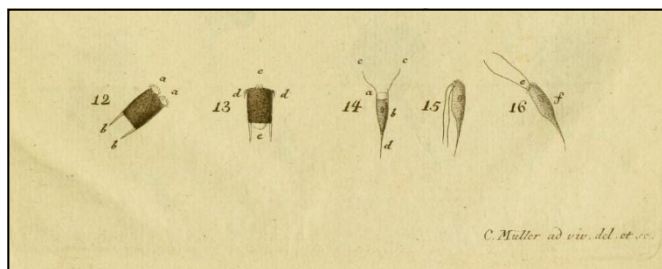
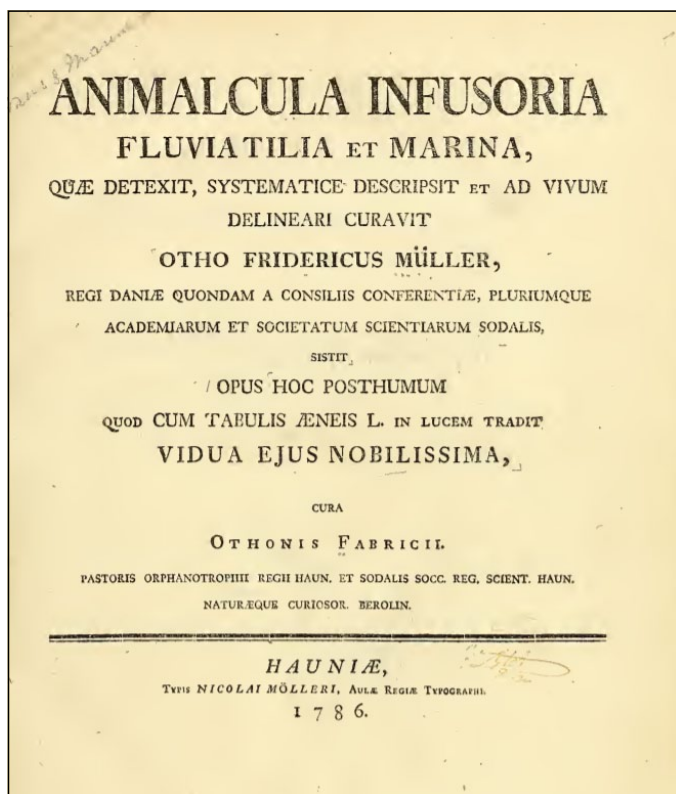


Рис. 2. Титульный лист работы «Animalcula Infusoria Fluvia tilia Et Marina: Quae Detexit, Sustematice Descripsit Et Ad Vivum Delineari Curavit Otho Fridericus Muller, ...» — «Наливочные [зверушки] и водные существа, обнаруженные, описанные и старательно зарисованные Отто Фредериком Мюллером...», 1786. Табл. XLIX: с — цилия

цитоплазмы и наличием ассоциированного с микротрубочками интрафлагеллярного транспорта (ИФТ).

По-видимому, значительный вклад в молекулярную эволюцию цилий внес механизм дубликации генов. Образующиеся копии генов могли изменяться и образовывать новые цилиарные белки. Так, для хламидомонады (*Chlamydomonas* sp.) были описаны несколько видов генов динеинов аксономы, среди которых нельзя было выделить основной, чье выключение приводило бы к потере функции цилии [19]. В описываемом случае динеины являлись по отношению друг к другу дублирующими. Такая изменчивость привела к большому функциональному разнообразию белков внутри органеллы, что позволило сформировать более тонкие надстройки регуляции органеллы и открыло возможность для использования цилии в качестве органеллы движения или инструмента реактивности [17, 20].

Цилиогенез и строение цилий

Цилиогенез — процесс формирования цилий, происходящий во время интерфазы клеточного цикла. В нем принято выделять четыре последовательных этапа: формирование центриолей (центриологенез), их миграция к плазматической мембране, формирование структур, ассоциированных с БТ, и элонгация аксоном (рис. 3) [21, 22].

Центриологенез необходим для образования центриолей, из которых впоследствии формируются БТ. Описаны два пути центриологенеза: ацентриолярный — когда центриоли образуются *de novo* и центриолярный, при котором уже имеющиеся в клетке центриоли являются центром организации для новообразующихся центриолей. Центриолярный путь реализуется во время деления клетки и позволяет образоваться только одной

новой центриоли [22, 23]. Мультицилиарным клеткам в респираторном тракте, желудочках головного мозга и маточных трубах требуется одновременное образование большого количества центриолей для формирования порядка 300 цилий [24]. Это достигается за счет дейтеросом — станций амплификации центриолей.

Дейтеросомы образуются после деления клетки и представляют собой кольцевидные комплексы, включающие белки *Deup1*, *Cep152*, *PLK4*, *Sas6* [25, 26]. Центриоли, сформированные вокруг дейтеросом, отсоединяются от них. Главной особенностью центриолярного пути является использование уже имеющейся в клетке центриоли в качестве станции сборки [24, 27, 28]. Для гена *Deup1* показана его паралогичность к *Cep63*, чей продукт регулирует центриолярный путь [27]. Это позволяет сделать вывод об относительной эволюционной новизне ацентриолярного пути центриологенеза и предположить его происхождение от центриолярного.

Отделившиеся от дейтеросом центриоли движутся к апикальному полюсу клетки и прикрепляются к внутренней стороне клеточной мембраны, формируя БТ. Миграция центриолей связана с актиновым цитоскелетом, в то время как микротрубочки в ней не задействованы [29–31].

Дистальные придатки (distal appendages, DAP) — флагоподобные структуры, закрепляющие центриоли в апикальной мембране клетки. Помимо фиксации DAP отводится роль участников цилиарной пропускной системы [32, 33]. Успешная фиксация запускает дальнейшее формирование цилии [34].

Каждый триплет БТ состоит из трех микротрубочек, образованных гетеродимерами α - и β -тубулина: одной замкнутой, состоящей из тринадцати протофиламентов, и двух не замкнутых, состоящих из одиннадцати протофиламентов и примыкающих друг к другу.

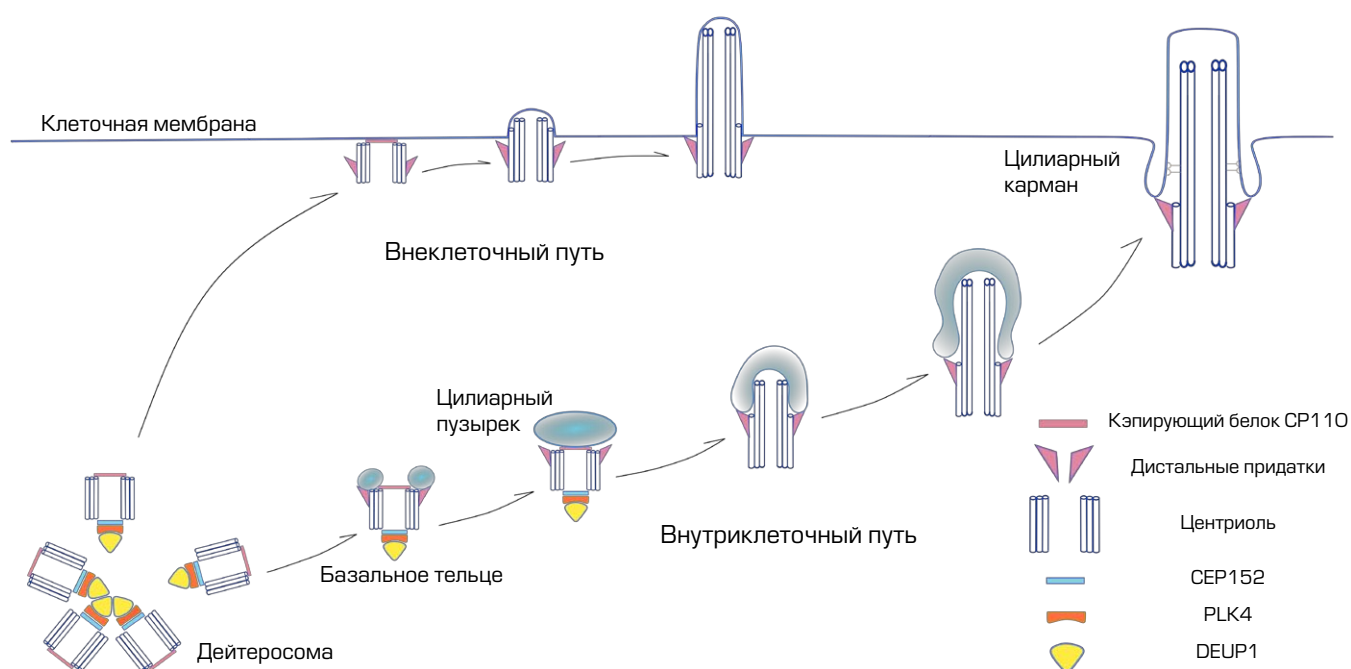


Рис. 3. Цилиогенез

Замкнутая микротрубочка обозначается как А, примыкающие — В и С соответственно [35].

Помимо центральной конструкции, образованной микротрубочками, с БТ ассоциированы три группы белков [36]. К первой относятся структурные компоненты центриолей, включающие тубулин типов α , β , γ , δ и ϵ и тектин [37, 38]. Вторая состоит из подвижных белков ИФТ и ассоциированных с ними белками синдрома Барде-Бидля (BBS), а также белков перичентриолярного матрикса [34]. Третью группу образуют DAP, SAP и структуры, которые, в отсутствие устоявшегося перевода, коллектив авторов предлагает обозначить как «исчерченные корешки» (striated rootlets) [33, 39].

В некоторых источниках встречается описание структур, обозначаемых как базальные ножки (basal feet) [40–43]. Они начинаются от средней части БТ, на уровне SAP [40]. В литературе отсутствуют объективные свидетельства о том, что это разные образования, однако в то же время некоторые авторы предполагают их самостоятельность [41, 42]. Выключение гена *Odf2*, необходимого для прикрепления обеих структур к БТ, привело к их отсутствию, хаотичному расположению микротрубочек, нарушению изгибания цилий на мембране реснитчатого эпителия и ухудшению мукоцилиарного транспорта [41, 43, 44]. Это позволяет предположить функциями описываемых структур соединение БТ цилий с микротрубочками, определение их паттерна расположения и сонаправленного движения [44, 45].

БТ опосредует соединение аксономы с апикальной частью клетки, интегрирует цилию в сеть цитоскелета и является матрицей для формирующейся аксономы [42, 44, 46]. Экспериментальное нарушение структуры БТ *Chlamydomonas* sp. приводило к вариациям в количестве микротрубочек в нем и в аксономе [38].

Цилиогенез завершается элонгацией аксономы по вне- и внутриклеточному путям [28, 47, 48]. В обоих случаях начало элонгации связано с удалением белка CP110, кэпирующего дистальную часть БТ [49, 50]. В случае внеклеточного пути сформировавшееся БТ сразу связывается с клеточной мембраной. При внутриклеточном пути БТ ассоциирует с цилиарным

пузырьком, который вытягивается при увеличении длины аксономы, а затем сливается с клеточной мембраной, оставляя у основания цилии небольшую инвагинацию мембраны, обозначаемую как цилиарный карман [51].

Структурные различия между подвижными (двигательными) и сенсорными цилиями обусловлены их функциями. Подвижные цилии из-за необходимости в синхронном однонаправленном движении обладают дополнительной центральной парой микротрубочек, радиальными спицами, а также наружными и внутренними динеиновыми ручками (outer and inner dynein arms) [36, 52–54]. Молекулы динеина прикреплены к А-трубочкам, а их ручки направлены к В-трубочкам, по которым происходит их скольжение. АТФ-индуцированное изменение конформации динеинов одной стороны приводит к изгибанию цилии в эту сторону [55]. Радиальные спицы, тянущиеся от дуплетов микротрубочек к центральной паре, синхронизируют движение микротрубочек [52, 56, 57].

Сенсорные цилии не содержат центральной пары микротрубочек, динеиновых ручек и радиальных спиц [11, 58].

Промежуточное положение между сенсорными и подвижными цилиями занимают узелковые цилии, расположенные в эмбриональном узелке млекопитающих — структуре, определяющей формирование билатеральной асимметрии. Они не имеют центральной пары микротрубочек, а также радиальных спиц, однако обладают динеиновыми ручками, что связано с их вращательным движением [58].

В литературе отсутствуют свидетельства о наличии в цилии собственного белоксинтезирующего аппарата, что создает необходимость в транспорте белков из цитоплазмы [59, 60]. Для этого в цилии действует ИФТ — комплекс транспортных белков, переносящих компоненты аксономы, белки цилиарной мембраны и сигнальные белки [52]. Молекулярными переносчиками ИФТ являются кинезин 2, движущийся антероградно по А-трубочке, и динеин 2 (также обозначается как 1b), движущийся ретроградно по В-трубочке [61–66].

ИФТ связывает аппарат Гольджи и цитоплазму. Везикулы с белками из аппарата Гольджи

транспортируются к БТ, где, предположительно, соединяются с моторными белками под действием белка IFT20 [67]. Кроме основных моторных белков и ассоциированных с ними элементов, значительная, однако до конца не ясная роль в ИФТ, отводится белкам синдрома Барде-Бидля (Bardet-Biedl syndrome proteins, BBS) [52, 68–70].

Функционирование сенсорных цилий в норме

Сенсорные цилии — инструмент реактивности клетки, с помощью которого она воспринимает изменения физических и химических факторов и преобразует их во внутриклеточные сигналы, позволяющие скорректировать метаболизм клетки сообразно изменившимся условиям. Дальнейшее деление функций цилий на механосенсорную, хемосенсорную и специализированные основывается на характере воспринимаемой информации. Ответ клетки на эти сигналы, по-видимому, носит черты универсальности. Он реализуется через классические сигнальные пути (Wnt, Hh, Hippo, mTOR, JAK/STAT, MAPK и др.) или повышение концентрации ионов Ca^{2+} внутри клетки. Это приводит к изменениям экспрессии генов, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и гибель клетки [71].

Механосенсорная функция цилий

Сенсорные цилии эпителия почечного гистогенетического типа (нефротелий) являются одним из наиболее изученных случаев их функциональной значимости [72, 73]. В серии экспериментов, проведенных на культуре клеток MDCK (почки собаки Мадина-Дарби, Madine-Darby canine kidneys), изгибание цилий обуславливало вход механочувствительных кальциевых каналов, что приводило ко входу кальция внутрь клетки [75, 76]. Одновременно с этим происходило увеличение внутриклеточной концентрации кальция в прилежащих клетках за счет распространения ионов через щелевые контакты и развития кальций-индуцированного высвобождения ионов. Ответом на повышение внутриклеточной концентрации кальция предполагают изменение строения клеток, приводящее к изменению диаметра трубочек в нефроне, сообразно давлению находящейся в них мочи [73].

Механизм притока кальция в клетку в ответ на изгиб цилий, по-видимому, характерен для всех клеток, в функции которых входит механодетекция. Помимо указанных выше клеток эпителия почки и эндотелия роль цилий в качестве механодетекторов описана для холянгиоцитов, хондроцитов и остеоцитов [76–79]. Так активация кальциевых каналов цилий хондроцитов приводила к усилению синтеза внеклеточного матрикса [77]. Для цилий остеоцитов была показана их роль в дифференцировке в остеогенном направлении и метаболизме кальция в зависимости от механической нагрузки [79].

Роль цилий как детекторов изменений в давлении потока жидкости была также показана для клеток эндотелия аорты мышей, нокаутных по генам *PKD1* или *Tg737*, кодирующим полицистин-1 (PC1) или гомолог гена *Chlamydomonas flagella IFT88* у человека и мыши соответственно [80]. Мутантные клетки не реагировали на изменения в давлении потока жидкости, в то время как в интактных клетках увеличивалось содержание Ca^{2+} и NO пропорционально силе воздействия, а также происходило распространение сигнала на соседние клетки.

Полицистин-1, являющийся механодетектором, функционирует совместно с полицистином-2 — кальциевым каналом [81, 82]. Предполагается, что действие полицистина-1 не ограничивается локальным открыванием

кальциевого канала, но также влияет на процессы регуляции дифференциальной активности генов через миграцию образовавшегося в результате протеолиза С-концевого хвоста (C-terminal tail, CTT) в ядро и активацию путей AP-1, Wnt, AP-1, mTOR, а также JAK-STAT [83–88].

Полицистины принадлежат к семейству каналов TRP (Transient receptor potential channels), включающими также TRPC1 и TRPV4 [89]. Эти каналы активируются не только изгибанием цилий, но также сжатием и растяжением [90]. В частности, для хондроцитов также показана возможность ответа на сжатие и изменение осмотических условий за счет TRPV4 каналов [76, 77].

Холянгиоциты, имеющие мутацию в гене *IFT88*, в ответ на циклическое сжатие не изменяли экспрессии генов белков, участвующих в гомеостазе внеклеточного матрикса, включающих металлопротеиназы, гликозамингликонов и коллагена II в отличие от интактных клеток [79, 91]. По аналогичному механизму функционирует механосенсорная функция остеоцитов. Значительную роль в этом отводят P2-рецепторам и активируемой ими аденилатциклазе, опосредованно контролирующей внутриклеточную концентрацию кальция. Несмотря на то, что большая часть работ, исследующих механодетекторную функцию цилий сосредотачивается на исследовании процесса восприятия ими механического раздражения, не описывая при этом механизма активации необходимых генов, есть основания полагать, что происходит это опосредованно через сигнальные пути, среди которых Hh, Wnt, PDGF и другие [79].

Хемосенсорная функция цилий

Химическая чувствительность цилий определяется восприятием растворимых молекул, запускающих внутриклеточные сигнальные пути. Её частным случаем является восприятие попадающих на слизистую оболочку полости носа веществ. Наиболее важной составляющей сигнальных путей, активируемых попадающими на рецепторы цилий лигандами, является активация генов, предопределяющих развитие клетки.

Hedgehog (Hh) — один из наиболее исследованных сигнальных путей, связанных с цилиями и участвующий в развитии организма на эмбриональном этапе, поддержании гомеостаза клетки в зрелом организме, а также в регенерации и канцерогенезе [92]. Связывание лиганда из семейства Hh с рецептором PTCH1, расположенном на цилиарной мембране, приводит к активации другого цилиарного белка Smoothed (SMO), что останавливает протеолиз транскрипционных факторов GLI. Полноразмерная молекула GLI действует как транскрипционный активатор [92, 93] (рис. 4).

Участники сигнального пути Hh в клетке локализованы в цилиарной мембране и цилиоплазме [94]. По-видимому, цилия, являясь изолированным клеточным компартментом, обеспечивает условия для защиты находящихся в ней сигнальных путей и сохранения относительно высокой скорости передачи сигнала за счет удержания их участников в непосредственной близости друг к другу.

Кроме рецепторов Hh на мембране цилий присутствуют и другие представители сигнальных путей, чья связь с цилиями изучена в меньшей степени. К ним относятся Hippo, Notch, mTOR, PDGF [95].

Специализированные цилии

Ряд клеток обладает высокоспециализированными первичными цилиями. К ним относятся волосковые

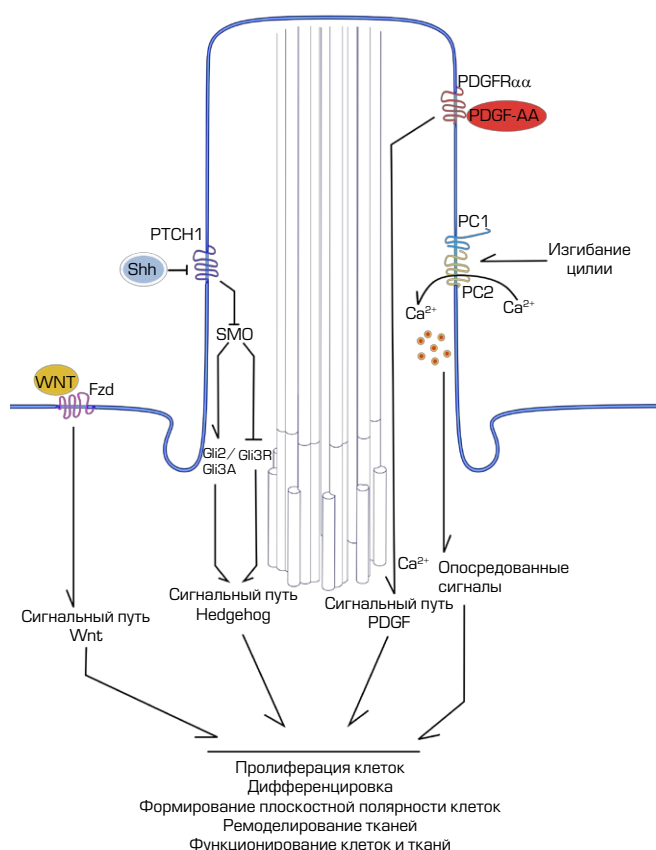


Рис. 4. Функции сенсорных цилиев

клетки вестибулярного лабиринта, улитки, фоторецепторные клетки и обонятельные клетки.

На волосковых клетках расположены кино- и стереоцилии. Киноцилии структурно ближе к подвижным цилиям, однако ввиду отсутствия у них динеиновых ручек способны к активному изгибанию не обладают. У человека они не участвуют в восприятии звука, однако функционируют как организаторы для стереоцилий, располагающихся в процессе дифференцировки волосковых клеток V-образно по отношению к киноцилиям [96–99].

В строгом смысле стереоцилии, располагающиеся помимо эпителиоцитов вестибулярного лабиринта и улитки на эпителиоцитах семявыносящего протока и протока придатка яичка, к цилиям не относятся [96, 97, 100]. Их внутреннее строение представлено параллельными пучками β - и γ -актиновых филаментов с поперечными связями, в то время как определяющие цилиарные структуры — БТ и аксонема — отсутствуют [98].

Фоторецепторы образованы внутренним и наружным сегментами. При этом наружный сегмент является высокоспециализированным производным цилии. Между сегментами расположено базальное тельце, дистальное которого находится структура, аналогичная переходной зоне в сенсорных цилиях [101, 102]. Функционирование фоторецепторных цилиев сходно с другими сенсорными цилиями: в ответ на ряд внутрирецепторных преобразований, вызванных попаданием света на наружный сегмент, происходит изменение пропускной способности ионных каналов, что в свою очередь, формирует потенциал действия [103–105].

Обонятельные клетки представляют собой биполярные нейроны, чьи цилии выходят на поверхность слизистой носа. На их мембранах находятся одорант-связывающие рецепторы, запускающие ряд реакций, вызывающих потенциал действия [106].

Отдельно следует указать роль цилиев в формировании билатерально асимметрии. У млекопитающих цилии эмбрионального узелка, определяющие билатеральную асимметрию, расположены в эмбриональном узелке — структуре, располагающейся в роstralной части первичной полоски у мышиных эмбрионов (аналогично гензеновскому узелку у птиц) [107]. Как было указано выше, узелковые цилии по строению занимают промежуточное положение между подвижными и сенсорными, поскольку не имеют центральной пары микротрубочек, однако обладают динеиновыми ручками. Несмотря на это, они способны к ротационному движению по часовой стрелке при наблюдении сверху [108]. Однозначное понимание того, как узелковые цилии определяют билатеральную асимметрию, отсутствует, однако предполагают, что в этом задействован описанный выше механизм активации полицистинов, приводящий ко входу в клетку Ca^{2+} . В отношении дальнейших событий окончательной ясности нет. Предполагают участие в них факторов BMP, FGF, сигнальных путей Shh, Wnt [109–111].

Цилиопатии

Цилиопатии — постоянно увеличивающаяся и дополняющаяся группа наследственных заболеваний, вызванных мутациями в генах белков, определяющих структуру и функции цилиев. В связи с широкой распространенностью цилиев в организме человека цилиопатии затрагивают разные ткани и органы. На 2017 год сообщалось о по меньшей мере 35 нозологиях, связанных с повреждением цилиев, 187 генах, участвующих в патогенезе цилиопатий и ещё 240 являющихся кандидатами [112].

Единого критерия, позволяющего классифицировать цилиопатии нет, а попытки их упорядочить приводят к нескольким подходам. Наиболее очевидное и удобное деление цилиопатий основывается на виде поражаемых цилиев на подвижные и сенсорные [112, 113].

«Подвижные цилиопатии»

Эта группа цилиопатий связана с нарушением подвижности цилиев. В англоязычной литературе подвижные цилиопатии цилиев часто обозначаются как первичная цилиарная дискинезия (primary ciliary dyskinesia, PCD), что позволяет отделить её от ситуаций, в которых неподвижность цилиев вызвана воспалительным процессом в ткани. Более удачным, однако менее распространенным термином является «синдром неподвижных цилиев» [114].

В основе синдрома неподвижных цилиев нередко лежат нонсенс-мутации в генах моторных белков. Чаще всего это белки, входящие в состав наружных и внутренних динеиновых ручек [115]. Миссенс-мутации в генах белков радиальных спиц или генах мультицилиарного фенотипа, минорны в структуре зафиксированных случаев синдрома неподвижных цилиев. Однако некоторые из миссенс-мутаций в генах радиальных спиц проявляются как нонсенс-мутации, приводя к потере функциональности всей белковой молекулы [116].

Другой причиной нарушения движения цилиев являются дефекты цилиогенеза. Показана связь между мутациями в генах *FOX* и *MCIDAS*, экспрессирующихся на ранних этапах цилиогенеза в мультицилиарных клетках и клетках первичного узелка. Эти дефекты приводят к нарушениям миграции и расположения базальных телец образующихся цилиев относительно плазматической мембраны [117–119].

Подвижные цилиопатии проявляются нарушениями в движении цереброспинальной жидкости, ухудшением

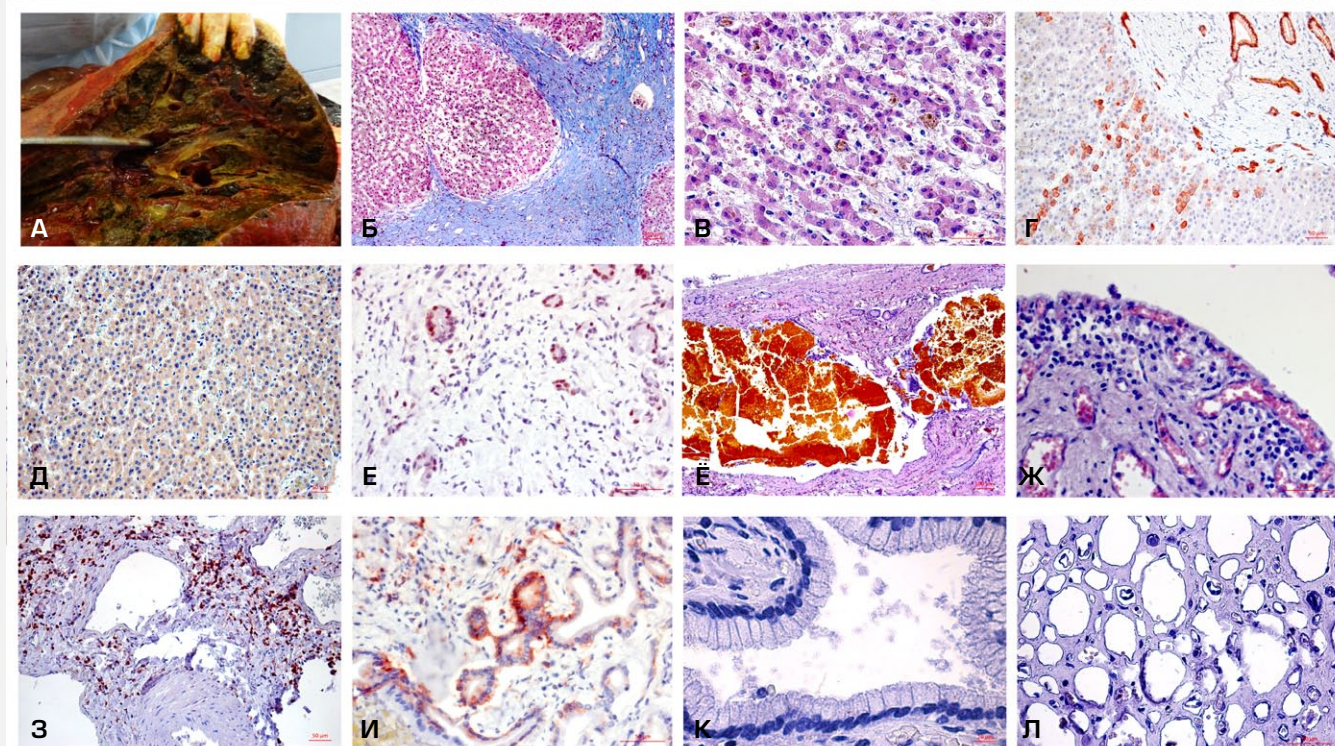


Рис. 6. Результаты патоморфологического исследования пациента с синдромом Кароли: А — макроскопический вид печени на вскрытии; Б — гистологический препарат печени, обширный фиброз (голубого цвета); В — расширенные синусоидные пространства, частичная дисконфлексация балок; Г — CK7-положительные холангиоциты и гепатоциты; Д — диффузная реакция с антителами к каспазе-3; Е — реакция с антителами к PCNA; Ё — желчные камни в просвете желчных протоков; Ж — стенка кисты в печени, представленная грануляционной и фиброзной тканями; З — реакция с антителами к CD4; И — реакция с антителами к HLA-DR; К — реакция с антителами к β -тубулину, отрицательный результат; Л — множественные микрокисты в почке. Окраска: Б — по Маллори; В, Ё, Ж, Л — гематоксилин и эозин; Г, Е, З-И — гематоксилин. Ув.: Б, Ё, З $\times 100$, В, Г-Ж, И, Л $\times 200$ -250; К $\times 400$

Клинический случай синдрома Кароли

Для демонстрации клинической значимости цилиопатий приводим собственное наблюдение случая синдрома Кароли [135].

Мужчина 37 лет поступил в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ МКДЦ (Казань) с жалобами на боль в животе, желтушность кожных покровов, тошноту, рвоту желудочным содержимым. Пациент с детства страдал циррозом печени неясной этиологии (функциональный класс В по Чайлд-Пью, MELD 43) с синдромом портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода I ст.), калькулезным холециститом, рецидивирующим холангитом, в анамнезе эпизоды тромбозов воротной и селезеночной вен.

На УЗИ гепатобилиарной системы были выявлены признаки выраженной гепато- и спленомегалии (косой вертикальный размер правой доли печени 217 мм, левой 123 мм, размеры селезенки 315 $\times$ 123 мм), холелитиаза, расширения общего желчного протока до 19 мм. Уровень общего билирубина в крови был повышен до 371,4 мкмоль/л за счет прямой фракции (234,5 мкмоль/л). КТ брюшной полости и забрюшинного пространства выявила множественные кисты в правой доле печени.

За время пребывания пациента в стационаре были проведены 8 сеансов эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, повторная папиллосфинктеротомия с удалением мелких камней и замаскообразной желчи. Пациенту были проведены антибиотикотерапия (цефтриаксон, меропенем), инфузионно-детоксикационная, гепатопротективная, диуретическая терапия, коррекция электролитного баланса, плазмаферез.

С 10 дня госпитализации у пациента наблюдалось обильное выделение желчи по назобилиарному дренажу (2000–3500 мл/сут.), отрицательная динамика в виде развития отечно-асцитического синдрома, нарастания гипербилирубинемии до 1108 мкмоль/л, развития печеночной энцефалопатии. Смерть пациента наступила на 29 день госпитализации.

На аутопсии выявлена гепатомегалия (размеры печени 30 $\times$ 23 $\times$ 19 $\times$ 12 см, масса 3000 г), поверхность печени мелкобугристая, зелено-коричневого цвета, на разрезе цирротические узелки диаметром до 0,3 см, многокамерные кисты 0,5–7,5 см в диаметре, содержащие сгустки желчи и желтоватый гной (рис. 5). Также обнаружены спленомегалия (размеры селезенки 27 $\times$ 12 $\times$ 6 см, масса 2100 г), кардиомегалия, острое венозное полнокровие легких, варикозное расширение вен нижней трети пищевода.

При патогистологическом исследовании выявлен билиарный цирроз (рис. 6), признаки дисплазии в виде утраты балочного строения паренхимы печени, гиперхромии и полиморфизма ядер гепатоцитов. В фиброзных полях обнаруживалось множество расширенных пролиферирующих желчных протоков разного размера, содержащих желчные камни и гной.

Гепатоциты экспрессировали цитокератин 7, что свидетельствует о нарушении их дифференцировки (в норме этот белок цитоскелета характерен для холангиоцитов). Наблюдалась диффузная экспрессия гепатоцитами каспазы-3 — маркера апоптоза.

Окрашивание гиперплазированных холангиоцитов к β -тубулину выявило снижение его экспрессии по сравнению с контролем, что указывает на нарушение

структуры цилий холангиоцитов. Также было обнаружено множество гигантских кист, выстланных одним слоем холангиоцитов и содержащих в просвете желчь и гной. Отмечена инфильтрация желчных протоков и окружающей соединительной ткани CD4⁺ лимфоцитами, что может быть связано с экспрессией холангиоцитами HLA-DR, в норме не наблюдаемой.

В почках была констатирована атрофия и десквамация эпителия собирательных трубочек с формированием микрокист.

Материалом для генетического анализа — полногеномного секвенирования нового поколения* послужили

* Выполнено в Центре генетики и репродуктивной медицины «ГЕНЕТИКО», Москва.

Описанные примеры указывают на вовлеченность в патогенез цилиопатий проходящих через цилии сигнальных путей, предопределяющих развитие клетки и, в дальнейшем, ткани. Помимо этого, наличие микрокист в почке как внепеченочное проявление мутации гена фиброцистина позволяет говорить о цилиопатиях не как о дискретных, но в большей степени как о континуальных заболеваниях, приводящих при поражении одной структуры к разным проявлениям, зависящим от значимости поврежденного сигнального пути для клетки на разных этапах её существования. Клинические проявления первичных цилиопатий также значительно варьируют по выраженности влияния на прогноз жизни от сравнительно мягких проявлений до множественных пороков развития, не совместимых с жизнью.

Более сложными и менее изученными примерами первичных цилиопатий, иллюстрирующих вышесказанное, являются синдромы Барде-Бидля и Мекеля-Грубера. В первом случае развитие заболевания связано с группой генов, кодирующих белки BBS с частотой 1 на 150 000. На сегодняшний день известен по меньшей мере 21 белок из группы BBS, а также ряд других белков, включающий CEP290, MKS1, NPHP и ALMS1 [136, 137]. Основными функциями белков BBS являются участие в цитокинезе и цилиогенезе, а также формирование транспортируемых посредством ИФТ везикул совместно с белками группы IFT [138–140]. Также имеются данные, указывающие на участие BBS в транспорте внутриклеточных везикул вне пределов цилии [141]. Клинический синдром Барде-Бидля проявляется дистрофией фоторецепторного слоя, ожирением, поли- и брахидактилией, гипогонадизмом, нарушением почечной функции, а также снижением интеллекта и рядом минорных проявлений [142]. Наблюдается статистическая зависимость вероятности появления определенных клинических проявлений при поражении некоторых генов из группы BBS, однако исследования, детально рассматривающие молекулярный патогенез синдрома Барде-Бидля, отсутствуют [141]. Несмотря на это, можно предположить, что формирующийся проявления связаны с нарушением сигнальных функций цилий [143, 144].

Другим заболеванием, обусловленное мутациями во множестве генов, является синдром Мекеля-Грубера, характеризующийся множественными пороками развития и встречающийся с частотой от 1 на 13 250 до 1 на 140 000. Наиболее часто заболевание характеризуется триадой: затылочное энцефалоцеле, поликистоз почек и полидактилия. В большинстве случаев заболевание приводит к внутриутробной гибели плода. В основе синдрома лежат мутации в четырнадцати разных генах, чьи белки участвуют

в ткани печени, забранные в ходе аутопсии. Генетическое исследование выявило у пациента две компаунд-гетерозиготные мутации в гене *PKHD1*, приведшие к заменам с менее полярной на более полярную аминокислоту (p.Tyr1136Cys и p.Arg1369Cys) во внеклеточных доменах фиброцистина, а также предположительно изменяющие активность экзонного энхансера сплайсинга.

Таким образом, патоморфогенез синдрома Кароли характеризуется выраженной пролиферацией холангиоцитов и тканевой дисплазией вследствие изменений в строении и функционировании сенсорных цилий. Низкодифференцированные холангиоциты, предположительно, стали причиной воспалительных и фиброзных изменений в ткани печени.

в формировании переходной зоны. Необходимо отметить, что для большей их части имеет место аллелизм с синдромом Барде-Бидля, синдромом Жубера — цилиопатией, характеризующейся гипо- или аплазией червя мозжечка, олигофренией, атаксией, колобомой и фиброзом печени, а также нефронофтизом, для которого характерно наличие кист в корковом и медуллярном слоях и интерстициальный фиброз почки [145]. Иногда возможно формирование нескольких из описанных заболеваний в пределах одной семьи [145, 146].

Предполагается, что молекулярный механизм синдрома Мекеля-Грубера связан с дефектами переходной зоны цилии. Небезосновательно предположить, что дефекты переходной зоны, определяющие изоляцию цилиоплазмы, изменяют функционирование интрацелиарных сигнальных путей, приводя к нарушениям в пролиферации и дифференцировке клеток. Экспериментальным подтверждением этому является обнаруженная связь между мутациями в генах белков, входящих в состав переходной зоны и нарушением работы сигнального пути Hedgehog на мышиных моделях [147, 148].

Связь цилиопатий с онкогенезом

Роль в онкогенезе показана для сигнальных путей Hh, Notch, Wnt, PDGF и MARK/ERK [149, 150]. При этом необходимо отметить, что эта роль двойственна и может как способствовать опухолевой прогрессии, так и замедлять её [151]. Несколько исследований, изучавших связь цилий с патологическими состояниями при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы, показали возможность как наличия, так и отсутствия цилий на раковых клетках [152–154]. В одном из них указывалось на связь между наличием цилий с худшим прогнозом и большей вероятностью метастазирования в лимфоузлы [152]. При этом неясно, что является причинным фактором, а что следствием: потеря цилий и, как следствие, прогрессия опухоли или утрата цилии является результатом далеко зашедшего нарушения дифференцировки. Существующие исследования, указывающие на то, что правильнее говорить не об исчезновении цилий с поверхности раковых клеток, а об их перераспределении на клетки стромы [153]. В других ситуациях, как например при медуллобластоме и базальной-клеточной карциноме, опухолевые клетки, наоборот, сохраняют цилии, в которых активируется Hh [151]. Предполагается, что активация или, наоборот, замедление роста опухоли зависит от того, какие гены мутантных белков сигнального пути Hh будут активированы: для медуллобластомы и базально-клеточной карциномы характерна опухолевая индукция при мутации в гене *Smoothened* и ингибирование онкогенеза при активации *Gli2* [97, 151].

Помимо непосредственно опухолевых клеток, цилии вовлечены в регуляцию клеток опухолевого микроокружения [155]. Так, повышенная секреция Shh клетками аденокарциномы поджелудочной железы линии Сарап-2 приводила к активации звездчатых клеток поджелудочной железы и активации десмопластической реакции [156].

Подходы к диагностике цилиопатий

Диагностика цилиопатий во многом зависит от конкретной нозологии и имеющихся на момент обследования симптомов. На этапе клинического обследования возможно классифицировать патологию как один из описанных выше синдромов, однако для более точной характеристики заболевания и его варианта необходимо генетическое тестирование [157]. С практической стороны оно позволит прогнозировать течение заболевания и начать раннюю профилактику осложнений, а также при необходимости осуществлять семейное консультирование и последующий патронаж семей с наследуемыми мутациями.

При секвенировании некоторые авторы рекомендуют отдать предпочтение панелям целевых генов перед полногеномными методами секвенирования как более эффективным и низкочастотным. С другой стороны, такой подход ограничен скринингом уже известных генов и для обнаружения новых мутаций в ранее неизвестных генах необходимо полногеномное секвенирование. Также это позволяет обнаружить мутации сразу в нескольких генах, что важно при полигенных цилиопатиях [158].

Потенциальные пути коррекции цилиопатий

Многообещающим потенциальным путем лечения генетических заболеваний является генная терапия [159]. Однако в случае цилиопатий существует ряд препятствий на пути создания препарата, способного к клинически значимой коррекции. Одной из основных проблем является формирование множественных поражений разных органов и систем пренатально, что значительно усложняет их диагностику и последующее лечение. Существует ряд технических трудностей, связанных с доставкой терапевтической конструкции в разные органы, а также необходимость её интеграции в геном клетки, поскольку формирование исправленных цилий возможно только после деления клеток.

Несмотря на описанные выше сложности, возможно создать условия для лечения некоторых проявлений цилиопатий в уже дифференцированных тканях. Описана попытка лечения аноسمии у мышей, вызванной дефектами цилий обонятельных нейронов, в основе которых находится мутация в гене *IFT88*. Интраназальная аденовирусная доставка

гена *IFT88* привела к появлению морфологически нормальных цилий, имеющих функциональный белок IFT88 и способных к восприятию запахов, что было подтверждено в тестах электроольфактографией [160].

Наиболее вдохновляющим опытом успешного лечения цилиопатий является начавшийся эксперимент по лечению амавроза Лебера с использованием CRISPR/Cas9 технологии для исправления мутантного гена *CEP290* [161]. Несмотря на то, что результаты исследования ещё не получены, оно показывает принципиальную возможность лечения цилиопатий у человека.

Таким образом, наиболее перспективным является лечение моногенных цилиопатий, с ограниченным количеством поражаемых органов в максимально ранние сроки. Несмотря на то, что основные процессы формирования органов и связанных с ними дефектов при цилиопатиях приходится на эмбриональный этап развития, есть основания полагать, что определенный вклад в развитие фенотипа цилиопатии вносят процессы, происходящие постнатально [162], поэтому разработка различных вариантов генной терапии или редактирования генома все же может оказаться перспективной.

Заключение

Цилии — органеллы, главной функцией которых является создание привилегированного компартмента клетки, специализирующегося на восприятии и передаче сигналов молекулярных внутрь. Это определяет ключевые для клетки события, включающие пролиферацию, дифференцировку, плоскостную клеточную полярность и запрограммированную клеточную гибель, что, в свою очередь, определяет гистогенез и дальнейшее функционирование тканей.

На сегодняшний день исследованы фундаментальные механизмы реакции цилий на внешние стимулы, однако дальнейшая передача сигнала в клетку и ответные изменения в её поведении требуют более подробного изучения. Другим важным направлением исследований является аннотация мутаций в генах цилий и описание их связей с фенотипом заболевания. Это позволит лучше понять как функции элементов цилий, так и закономерности развития разных вариантов цилиопатий. А выявление поражения ключевых цилиарных генов определит дальнейшие направления поисков мишеней для генной терапии.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке программы повышения конкурентоспособности Казанского (Приволжского) федерального университета и субсидий, выделенных Казанским (Приволжского) федеральным университетом по государственному заданию в сфере научной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]:

1. Satir P., Mitchell D.R., Jékely G. How did the cilium evolve? // Current topics in developmental biology. Curr. Top. Dev. Biol. 2008; 195(3): 526–40.
2. Gao F., Warren A., Zhang Q. et al. The all-data-based evolutionary hypothesis of ciliated protists with a revised classification of the phylum Ciliophora (Eukaryota, Alveolata). Scientific Reports 2016; 6: 1–16.
3. Leeuwenhoek A.V. Observations, communicated to the publisher by Mr. Antony van Leewenhoeck, in a dutch letter of the 9th Octob. 1676. here English'd: concerning little animals by him observed in rain-well-sea-and snow water; as also in water wherein pepper had lain infused. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 1676; 12(133): 821–31.
4. Bloodgood R.A. From central to rudimentary to primary: the history of an underappreciated organelle whose time has come. The primary cilium. Methods Cell Biol. 2009; 94: 3–52.
5. Müller O.F., Fabricius O. Animalcula infusoria fluviatilia et marina. Hauniae: Typis Nicolai Mölleri. 1786.

6. Dujardin F. Histoire naturelle des zoophytes. Infusoires, comprenant la physiologie et la classification de ces animaux et la manière de les étudier à l'aide du microscope. Roret. 1841.
7. Khan S., Scholey J.M. Assembly, functions and evolution of archaella, flagella and cilia. Curr. Biol. 2018; 28(6): R278–92.
8. Moran J., McKean P.G., Ginger M.L. Eukaryotic flagella: variations in form, function, and composition during evolution. BioScience 2014; 64(12): 1103–14.
9. Venkatesh D. Primary cilia. J. Oral. Maxillofac. Pathol. 2017; 21(1): 8–10.
10. Spasic M., Jacobs C.R. Primary cilia: cell and molecular mechanosensors directing whole tissue function. Semin. Cell Dev. Biol. 2017; 71: 42–52.
11. Satir P., Christensen S.T. Overview structure and function of mammalian cilia. Annu. Rev. Physiol. 2007; 69: 377–400.
12. Hildebrandt F., Benzing T., Katsanis N. Ciliopathies. N. Engl. J. Med. 2011; 364(16): 1533–43.

13. McIntyre J.C., Williams C.L., Martens J.R. Smelling the roses and seeing the light: gene therapy for ciliopathies. *Trends Biotechnol.* 2013; 31(6): 355–63.
14. Satir P., Guerra C., Bell A.J. Evolution and persistence of the cilium. *Cell Motil. Cytoskeleton* 2007; 64(12): 906–13.
15. Cavalier-Smith T. The evolutionary origin and phylogeny of microtubules, mitotic spindles and eukaryote flagella. *BioSystems* 1978; 10(1–2): 93–114.
16. Avidor-Reiss T., Maer A.M., Koundakjian E. et al. Decoding cilia function: defining specialized genes required for compartmentalized cilia biogenesis. *Cell* 2004; 117(4): 527–39.
17. Mitchell D.R. The evolution of eukaryotic cilia and flagella as motile and sensory organelles. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 607: 130–40.
18. O'Malley M.A., Leger M.M., Wideman J.G. et al. Concepts of the last eukaryotic common ancestor. *Nat. Ecol. Evol.* 2019; 3(3): 338–44.
19. Kamiya R., Yagi T. Functional diversity of axonemal dyneins as assessed by in vitro and in vivo motility assays of *Chlamydomonas* mutants. *Zoolog. Sci.* 2014; 31(10): 633–44.
20. Bornens M. Cell polarity: Having and making sense of direction—On the evolutionary significance of the primary cilium/centrosome organ in Metazoa. *Open biology* 2018; 8(8): 1–26.
21. Gaillard D.A., Lallement A.V., Petit A.F. et al. In vivo ciliogenesis in human fetal tracheal epithelium. *Am. J. Anat.* 1989; 185(4): 415–28.
22. Hagisawa H., Ohwada N., Takata K. Cell biology of normal and abnormal ciliogenesis in the ciliated epithelium. *Int. Rev. Cytol.* 2004; 234: 101–41.
23. Anderson R.G.W., Brenner R.M. The formation of basal bodies (centrioles) in the Rhesus monkey oviduct. *J. Cell Biol.* 1971; 50(1): 10–34.
24. Spassky N., Meunier A. The development and functions of multiciliated epithelia. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017; 18(7): 423–36.
25. Revinski D.R., Zaragosa L-M., Boutin C. et al. CDC20B is required for deuterosome-mediated centriole production in multiciliated cells. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 1–15.
26. Shahid U., Singh P. Emerging Picture of Deuterosome-Dependent Centriole Amplification in MCCs. *Cells* 2018; 7(10): 152.
27. Zhao H., Zhu L., Zhu Y. et al. The Cep63 paralogue *Deup1* enables massive de novo centriole biogenesis for vertebrate multiciliogenesis. *Nat. Cell Biol.* 2013; 15(12): 1434–44.
28. Sorokin S.P. Reconstructions of centriole formation and ciliogenesis in mammalian lungs. *J. Cell Sci.* 1968; 3(2): 207–30.
29. Boisvieux-Ulrich E., Lainé M.C., Sandoz D. Cytochalasin D inhibits basal body migration and ciliary elongation in quail oviduct epithelium. *Cell Tissue. Res.* 1990; 259(3): 443–54.
30. Boisvieux-Ulrich E., Lainé M.C., Sandoz D. In vitro effects of benzodiazepines on ciliogenesis in the quail oviduct. *Cell Motil. Cytoskeleton* 1987; 8(4): 333–44.
31. Boisvieux-Ulrich E., Lainé M.C., Sandoz D. In vitro effects of colchicine and nocodazole on ciliogenesis in quail oviduct. *Biol. Cell* 1989; 67(1): 67–79.
32. Yang T.T., Chong W.M., Wang W.J. et al. Super-resolution architecture of mammalian centriole distal appendages reveals distinct blade and matrix functional components. *Nat. Commun.* 2018; 9(1): 1–11.
33. Delgehyr N., Silibourne J., Bornens M. Microtubule nucleation and anchoring at the centrosome are independent processes linked by ninein function. *J. Cell Sci.* 2005; 118(8): 1565–75.
34. Hinchcliffe E.H., Linck R.W. Two proteins isolated from sea urchin sperm flagella: structural components common to the stable microtubules of axonemes and centrioles. *J. Cell Sci.* 1998; 111(5): 585–95.
35. Ringo D.L. Flagellar motion and fine structure of the flagellar apparatus in *Chlamydomonas*. *J. Cell Biol.* 1967; 33(3): 543–71.
36. Marshall W.F. Basal bodies: platforms for building cilia. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2008; 85: 1–22.
37. Carvalho-Santos Z., Azimzadeh J., Pereira-Leal J.B. et al. Tracing the origins of centrioles, cilia, and flagella. *J. Cell Biol.* 2011; 194(2): 165–75.
38. Nakazawa Y., Hiraki M., Kamiya R. et al. SAS-6 is a cartwheel protein that establishes the 9-fold symmetry of the centriole. *Curr. Biol.* 2007; 17(24): 2169–74.
39. Keller L.C., Romijn E.P., Zamora I. et al. Proteomic analysis of isolated *chlamydomonas* centrioles reveals orthologs of ciliary-disease genes. *Curr. Biol.* 2005; 15(12): 1090–8.
40. Vertii A., Hung H.F., Hehnlly H. et al. Human basal body basics. *Cilia* 2016; 5: 13.
41. Nguyen Q., Zhen L., Nanjundappa R. et al. Super-resolution Molecular Map of Basal Foot Reveals Novel Cilium in Airway Multiciliated Cells. *bioRxiv*. in press 2018.
42. Tateishi K., Yamazaki Y., Nishida T. et al. Two appendages homologous between basal bodies and centrioles are formed using distinct Odf2 domains. *J. Cell Biol.* 2013; 203(3): 417–25.
43. Garcia G., Reiter J.F. A primer on the mouse basal body. *Cilia* 2016; 5: 17.
44. Uzbekov R., Alieva I. Who are you, subdistal appendages of centriole? *Open Biol.* 2018; 8(7): 1–8.
45. Kunitomo K., Yamazaki Y., Nishida T. et al. Coordinated ciliary beating requires Odf2-mediated polarization of basal bodies via basal feet. *Cell* 2012; 148(1–2): 189–200.
46. Yang J., Gao J., Adamian M. et al. The ciliary rootlet maintains long-term stability of sensory cilia. *Mol. Cell Biol.* 2005; 25(10): 4129–37.
47. Sorokin S. Centrioles and the formation of rudimentary cilia by fibroblasts and smooth muscle cells. *J. Cell Biol.* 1962; 15(2): 363–77.
48. Breslow D.K., Holland A.J. Mechanism and regulation of centriole and cilium biogenesis. *Annu. Rev. Biochem.* 2019; 88: 691–724.
49. Schmidt T.I., Kleylein-Sohn J., Westendorf J. et al. Control of centriole length by CPAP and CP110. *Curr. Biol.* 2009; 19(12): 1005–11.
50. Spektor A., Tsang W.Y., Khoo D. et al. Cep97 and CP110 suppress a cilia assembly program. *Cell* 2007; 130(4): 678–90.
51. Molla-Herman A., Ghossoub R., Blisnick T. et al. The ciliary pocket: an endocytic membrane domain at the base of primary and motile cilia. *J. Cell Sci.* 2010; 123(Pt10): 1785–95.
52. Ishikawa T. Axoneme structure from motile cilia. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2017; 9(1): 1–16.
53. Pigino G., Bui K.H., Maheshwari A. et al. Cryoelectron tomography of radial spokes in cilia and flagella. *J. Cell Biol.* 2011; 195(4): 673–87.
54. King S.M. Axonemal dynein arms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 2016; 8(11): 1–12.
55. Heuser T., Raytchev M., Krell J. et al. The dynein regulatory complex is the nexin link and a major regulatory node in cilia and flagella. *J. Cell Biol.* 2009; 187(6): 921–33.
56. Yang P., Yang C., Sale W.S. Flagellar radial spoke protein 2 is a calmodulin binding protein required for motility in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Eukaryot. Cell* 2004; 3(1): 72–81.
57. Kagami O., Kamiya R. Translocation and rotation of microtubules caused by multiple species of *Chlamydomonas* inner-arm dynein. *J. Cell Sci.* 1992; 103(3): 653–64.
58. Teves M.E., Nagarkatti-Gude D.R., Zhang Z. et al. Mammalian axoneme central pair complex proteins: Broader roles revealed by gene knockout phenotypes. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2016; 73(1): 3–22.
59. Rosenbaum J.L., Child F.M. Flagellar regeneration in protozoan flagellates. *J. Cell Biol.* 1967; 34(1): 345–64.
60. Mirvis M., Stearns T., Nelson W.J. Cilium structure, assembly, and disassembly regulated by the cytoskeleton. *Biochem. J.* 2018; 475(14): 2329–53.
61. Cole D.G., Chinn S.W., Wedaman K.P. et al. Novel heterotrimeric kinesin-related protein purified from sea urchin eggs. *Nature* 1993; 366(6452): 268–70.
62. Kozminski K.G., Beech P.L., Rosenbaum J.L. The *Chlamydomonas* kinesin-like protein FLA10 is involved in motility associated with the flagellar membrane. *J. Cell Biol.* 1995; 131: 1517–27.
63. Scholey J.M. Intraflagellar transport motors in cilia: moving along the cell's antenna. *J. Cell Biol.* 2008; 180(1): 23–9.
64. Stepanek L., Pigino G. Microtubule doublets are double-track railways for intraflagellar transport trains. *Science* 2016; 352(6286): 721–4.
65. Chien A., Shih S.M., Bower R. et al. Dynamics of the IFT machinery at the ciliary tip. *Elife* 2017; 6: 1–25.
66. Brown J.M., Marsala C., Kosoy R. et al. Kinesin-II is preferentially targeted to assembling cilia and is required for ciliogenesis and normal cytokinesis in *Tetrahymena*. *Mol. Biol. Cell* 1999; 10(10): 3081–96.
67. Follitt J.A., Tuft R.A., Fogarty K.E. et al. The intraflagellar transport protein IFT20 is associated with the Golgi complex and is required for cilia assembly. *Mol. Biol. Cell* 2006; 17(9): 3781–92.
68. Blacque O.E., Reardon M.J., Li C. et al. Loss of *C. elegans* BBS-7 and BBS-8 protein function results in cilia defects and compromised intraflagellar transport. *Genes Dev.* 2004; 18(13): 1630–42.
69. Huang K., Diener D.R., Mitchel A. et al. Function and dynamics of PKD2 in *Chlamydomonas reinhardtii* flagella. *J. Cell Biol.* 2007; 179(3): 501–14.
70. Malicki J., Avidor-Reiss T. From the cytoplasm into the cilium: bon voyage. *Organogenesis* 2014; 10(1): 138–57.
71. Lemos F.O., Ehrlich B.E. Polycystin and calcium signaling in cell death and survival. *Cell Calcium* 2018; 69: 37–45.
72. Praetorius H.A., Spring K.R. The renal cell primary cilium functions as a flow sensor. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2003; 12(5): 517–20.
73. Leyssac P.P. Changes in single nephron renin release are mediated by tubular fluid flow rate. *Kidney Int.* 1986; 30(3): 332–39.
74. Praetorius H.A., Spring K.R. Bending the MDCK cell primary cilium increases intracellular calcium. *J. Membr. Biol.* 2001; 184(1): 71–9.
75. Jin X., Mohieldin A.M., Muntean B.S. et al. Cilioplasm is a cellular compartment for calcium signaling in response to mechanical and chemical stimuli. *Cell Mol. Life. Sci.* 2014; 71(11): 2165–78.
76. Phan M.N., Leddy H.A., Votta B.J. et al. Functional characterization of TRPV4 as an osmotically sensitive ion channel in porcine articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(10): 3028–37.
77. O'Connor C.J., Leddy H.A., Benefield H.C. et al. TRPV4-mediated mechanotransduction regulates the metabolic response of chondrocytes to dynamic loading. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014; 111(4): 1316–21.
78. Masyuk A.I., Masyuk T.V., Splinter P.L. et al. Cholangiocyte cilia detect changes in luminal fluid flow and transmit them into intracellular Ca²⁺ and cAMP signaling. *Gastroenterology* 2006; 131(3): 911–20.
79. Yuan X., Yang S. Primary cilia and intraflagellar transport proteins in bone and cartilage. *J. Dent. Res.* 2016; 95(12): 1341–49.
80. Nauli S.M., Kawanabe Y.K., Kaminski J.J. et al. Endothelial Cilia Are Fluid Shear Sensors That Regulate Calcium Signaling and Nitric Oxide Production Through Polycystin-1. *Circulation* 2008; 117: 1161–71.
81. Nauli S.M., Alenghat F.J., Luo Y. et al. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat. Genet.* 2003; 33(2): 129–37.
82. Nauli S.M., Zhou J. Polycystins and mechanosensation in renal and nodal cilia. *Bioessays* 2004; 26(8): 844–56.

83. Chauvet V., Tian X., Husson H. et al. Mechanical stimuli induce cleavage and nuclear translocation of the polycystin-1 C terminus. *J. Clin. Invest.* 2004; 114(10): 1433–43.
84. Bhunia A.K., Piontek K., Boletta A. et al. PKD1 induces p21waf1 and regulation of the cell cycle via direct activation of the JAK-STAT signaling pathway in a process requiring PKD2. *Cell* 2002; 109(2): 157–68.
85. Shillingford J.M., Murcia N.S., Larson C.H. et al. The mTOR pathway is regulated by polycystin-1, and its inhibition reverses renal cystogenesis in polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103(14): 5466–71.
86. Kim E., Arnould T., Sellin L.K. et al. The polycystic kidney disease 1 gene product modulates Wnt signaling. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(8): 4947–53.
87. Arnould T., Kim E., Tsiokas L. et al. The polycystic kidney disease 1 gene product mediates protein kinase C α -dependent and c-Jun N-terminal kinase-dependent activation of the transcription factor AP-1. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(11): 6013–8.
88. Parnell S.C., Magenheimer B.S., Maser R.L. et al. Polycystin-1 activation of c-Jun N-terminal kinase and AP-1 is mediated by heterotrimeric G proteins. *J. Biol. Chem.* 2002; 277(22): 19566–72.
89. Nauli S.M., Pala R., Kleene S.J. Calcium channels in primary cilia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016; 25(5): 452–8.
90. Maroto R., Raso A., Wood T.G. et al. TRPC1 forms the stretch-activated cation channel in vertebrate cells. *Nat. Cell Biol.* 2005; 7(2): 179–85.
91. Wann A.K.T., Zuo N., Haycraft C.J. et al. Primary cilia mediate mechanotransduction through control of ATP-induced Ca^{2+} signaling in compressed chondrocytes. *FASEB J.* 2012; 26(4): 1663–71.
92. Bangs F., Anderson K.V. Primary cilia and mammalian hedgehog signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017; 9(5): 1–21.
93. Ingham P.W. Transducing Hedgehog: the story so far. *EMBO J.* 1998; 17(13): 3505–11.
94. Corbit K.C., Aanstad P., Singla V. et al. Vertebrate Smoothened functions at the primary cilium. *Nature* 2005; 437(7061): 1018–21.
95. Wheway G., Nazlamova L., Hancock J.T. Signaling through the primary cilium. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6: 8.
96. Höfer D., Drenckhahn D. Cytoskeletal differences between stereocilia of the human sperm passageway and microvilli/stereocilia in other locations. *Anat. Rec.* 1996; 245(1): 57–64.
97. McPherson D.R. Sensory hair cells: an introduction to structure and physiology. *Integr. Comp. Biol.* 2018; 58(2): 282–300.
98. McGrath J., Roy P., Perrin B.J. Stereocilia morphogenesis and maintenance through regulation of actin stability. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2017; 65: 88–95.
99. Falk N., Lösl M., Schröder N. et al. Specialized cilia in mammalian sensory systems. *Cells* 2015; 4(3): 500–19.
100. Schwander M., Kachar B., Müller U. The cell biology of hearing. *J. Cell Biol.* 2010; 190(1): 9–20.
101. Seo S., Datta P. Photoreceptor outer segment as a sink for membrane proteins: hypothesis and implications in retinal ciliopathies. *Hum. Mol. Genet.* 2017; 26(1): 75–82.
102. Khanna H. Photoreceptor sensory cilium: traversing the ciliary gate. *Cells* 2015; 4(4): 674–86.
103. Wheway G., Nazlamova L., Hancock J.T. Signaling through the primary cilium. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6: 8.
104. Baker S.A., Kerov V. Photoreceptor inner and outer segments. *Curr. Top. Membr.* 2013; 72: 231–65.
105. Mitchell D.C., Niu S.L., Litman B.J. Optimization of Receptor-G Protein Coupling by Bilayer Lipid Composition I: kinetics of rhodopsin-transducin binding. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(46): 42801–6.
106. Leinders-Zufall T., Rand M.N., Shepherd G.M. et al. Calcium entry through cyclic nucleotide-gated channels in individual cilia of olfactory receptor cells: spatiotemporal dynamics. *J. Neurosci.* 1997; 17(11): 4136–48.
107. Sulik K., Dehart D.B., Langaki T. et al. Morphogenesis of the murine node and notochordal plate. *Dev. Dyn.* 1994; 201(3): 260–78.
108. Okada Y., Takeda S., Tanaka Y. et al. Mechanism of nodal flow: a conserved symmetry breaking event in left-right axis determination. *Cell* 2005; 121(4): 633–44.
109. Komatsu Y., Mishina Y. Establishment of left-right asymmetry in vertebrate development: the node in mouse embryos. *Cell Mol. Life Sci.* 2013; 70(24): 4659–66.
110. Nakaya M., Biris K., Tsukiyama T. et al. Wnt3 links left-right determination with segmentation and anteroposterior axis elongation. *Development* 2005; 132(24): 5425–36.
111. Tanaka Y., Okada Y., Hirokawa N. FGF-induced vesicular release of Sonic hedgehog and retinoic acid in leftward nodal flow is critical for left-right determination. *Nature* 2005; 435(7039): 172–7.
112. Reiter J.F., Leroux M.R. Genes and molecular pathways underpinning ciliopathies. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2017; 18(9): 533–47.
113. Hildebrandt F., Benzing T., Katsanis N. Ciliopathies. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(16): 1533–43.
114. Eliasson R., Mossberg B., Camner P. et al. The immotile-cilia syndrome: a congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297(1): 1–6.
115. Onoufriadis A., Paff T., Antony D. et al. Splice-site mutations in the axonemal outer dynein arm docking complex gene CCDC114 cause primary ciliary dyskinesia. *Am. J. Hum. Genet.* 2013; 92(1): 88–98.
116. Frommer A., Hjeij R., Niki T. Loges et al. Immunofluorescence analysis and diagnosis of primary ciliary dyskinesia with radial spoke defects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53(4): 563–73.
117. Boon M., Wallmeier J., Ma L. et al. MCIDAS mutations result in a mucociliary clearance disorder with reduced generation of multiple motile cilia. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4418.
118. Choksi S.P., Lauter G., Swoboda P. et al. Switching on cilia: transcriptional networks regulating ciliogenesis. *Development* 2014; 141(7): 1427–41.
119. Wallmeier J., Frank D., Shoemark A. et al. De Novo Mutations in FOXJ1 Result in a Motile Ciliopathy with Hydrocephalus and Randomization of Left/Right Body Asymmetry. *Am. J. Hum. Genet.* 2019; 105(5): 1030–9.
120. Narita K., Takeda S. Cilia in the choroid plexus: their roles in hydrocephalus and beyond. *Front. Cell Neurosci.* 2015; 9: 39.
121. Liu B., Chen S., Johnson C. et al. A ciliopathy with hydrocephalus, isolated craniosynostosis, hypertelorism, and clefting caused by deletion of Kif3a. *Reprod. Toxicol.* 2014; 48: 88–97.
122. Waters A.M., Beales P.L. Ciliopathies: an expanding disease spectrum. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26(7): 1039–56.
123. Pala R., Alomari N., Nauli S.M. Primary cilium-dependent signaling mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(11): 2272.
124. Irigoien F., Badano J. Keeping the balance between proliferation and differentiation: the primary cilium. *Curr. Genomics* 2011; 12(4): 285–97.
125. Wheway G., Nazlamova L., Hancock J.T. Signaling through the primary cilium. *Front. Cell Dev. Biol.* 2018; 6: 8.
126. Boletta A., Qian F., Onuchic L.F. et al. Polycystin-1, the gene product of PKD1, induces resistance to apoptosis and spontaneous tubulogenesis in MDCK cells. *Molecular cell* 2000; 6(5): 1267–73.
127. Piontek K., Menezes L.F., Garcia-Gonzalez M.A. et al. A critical developmental switch defines the kinetics of kidney cyst formation after loss of Pkd1. *Nat. Med.* 2007; 13(12): 1490–5.
128. Takakura A., Contrino L., Beck A.W. et al. Pkd1 inactivation induced in adulthood produces focal cystic disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19(12): 2351–63.
129. Zhang M.Z., Mai W., Li C. et al. PKHD1 protein encoded by the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease associates with basal bodies and primary cilia in renal epithelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101(8): 2311–6.
130. Ward C.J., Hogan M.C., Rossetti S. et al. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat. Genet.* 2002; 30(3): 259–69.
131. Mai W., Chen D., Ding T. et al. Inhibition of Pkhd1 impairs tubulomorphogenesis of cultured IMCD cells. *Mol. Biol. Cell* 2005; 16(9): 4398–409.
132. Dorn L., Menezes L.F., Mikuz G. et al. Immunohistochemical detection of polyductin and co-localization with liver progenitor cell markers during normal and abnormal development of the intrahepatic biliary system and in adult hepatobiliary carcinomas. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13(7): 1279–90.
133. Sato Y., Ren X.S., Nakanuma Y. Caroli's disease: current knowledge of its biliary pathogenesis obtained from an orthologous rat model. *Int. J. Hepatol.* 2012; 2012: 1–10.
134. Strazzabosco M., Fabris L. Development of the bile ducts: essentials for the clinical hepatologist. *J. Hepatol.* 2012; 56(5): 1159–70.
135. Mavlikeev M., Titova A., Saitburkhanova R. et al. Caroli syndrome: a clinical case with detailed histopathological analysis. *Clin. J. Gastroenterol.* 2019; 12(2): 106–11.
136. Priya S., Nampoothiri S., Sen P. et al. Bardet-Biedl syndrome: Genetics, molecular pathophysiology, and disease management. *Indian J. Ophthalmol.* 2016; 64(9): 620–27.
137. Gascue C., Tan P.L., Cardenas-Rodriguez M. et al. Direct role of Bardet-Biedl syndrome proteins in transcriptional regulation. *J. Cell Sci.* 2012; 125(Pt 2): 362–75.
138. Singh S., Gui M., Koh F. et al. Structure and activation mechanism of the BBSome membrane-protein trafficking complex. *Elife* 2020; 9: 1–22.
139. Hua K., Ferland R.J. Primary cilia proteins: ciliary and extraciliary sites and functions. *Cell Mol. Life Sci.* 2018; 75(9): 1521–40.
140. Suspitsin E.N., Imanitov E.N. Bardet-biedl syndrome. *Mol. Syndromol.* 2016; 7(2): 62–71.
141. Yen H.J., Tayeh M.K., Mullins R.F., et al. Bardet-Biedl syndrome genes are important in retrograde intracellular trafficking and Kupffer's vesicle cilia function. *Hum. Mol. Genet.* 2006; 15(5): 667–77.
142. Katsanis N., Lupski J.R., Beales P.L. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2001; 10(20): 2293–9.
143. Novas R., Cardenas-Rodriguez M., Irigoien F. et al. Bardet-Biedl syndrome: is it only cilia dysfunction? *FEBS Lett.* 2015; 589(22): 3479–91.
144. Zhang Q., Seo S., Bugge K. et al. BBS proteins interact genetically with the IFT pathway to influence SHH-related phenotypes. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21(9): 1945–53.
145. Hartill V., Szymanska K., Sharif S.M. et al. Meckel-Gruber syndrome: An update on diagnosis, clinical management, and research advances. *Front. Pediatr.* 2017; 5: 244.
146. Maglic D., Stephen J., Malicdan M.C. et al. TMEM231 Gene Conversion Associated with Joubert and Meckel-Gruber Syndromes in the Same Family. *Hum. Mutat.* 2016; 37(11): 1144–8.
147. Weatherbee S.D., Niswander L.A., Anderson K.V. A mouse model for Meckel syndrome reveals Mks1 is required for ciliogenesis and Hedgehog signaling. *Hum. Mol. Genet.* 2009; 18(23): 4565–75.
148. Chih B., Liu P., Chinn Y. et al. A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain. *Nat. Cell Biol.* 2011; 14(1): 61–72.

149. Liu H., Kiseleva A.A., Golemis E.A. Ciliary signalling in cancer. *Nat. Rev. Cancer*. 2018; 18(8): 511–24.
150. Higgins M., Obaidi I., McMorrow T. Primary cilia and their role in cancer. *Oncol. Lett.* 2019; 17(3): 3041–7.
151. Wong S.Y., Seol A.D., So P.L. et al. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis. *Nat. Med.* 2009; 15(9): 1055–61.
152. Emoto K., Masugi Y., Yamazaki K. et al. Presence of primary cilia in cancer cells correlates with prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 2014; 45(4): 817–25.
153. Schimmack S., Kneller S., Dadabaeva N. et al. Epithelial to stromal re-distribution of primary cilia during pancreatic carcinogenesis. *PLoS One* 2016; 11(10): 1–16.
154. Seeley E.S., Carrière C., Goetze T. et al. Pancreatic cancer and precursor pancreatic intraepithelial neoplasia lesions are devoid of primary cilia. *Cancer Res.* 2009; 69(2): 422–30.
155. Fabbri L., Bost F., Mazure N.M. Primary Cilium in Cancer Hallmarks. *Int. J. Mol. Sci.* 2019; 20(6): 1336.
156. Bailey J. M. et al. Sonic hedgehog promotes desmoplasia in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(19): 5995–6004.
157. Kenny T.D., Beales P.L., editors. *Ciliopathies: A reference for clinicians*. Oxford University Press; 2013.
158. Oud M.M., Lamers I.J.C., Arts H.H. Ciliopathies: genetics in pediatric medicine. *J. Pediatr. Genet.* 2017; 6(1): 18–29.
159. Anguela X.M., High K.A. Entering the modern era of gene therapy. *Annu. Rev. Med.* 2019; 70: 273–88.
160. McIntyre J.C., Davis E.E., Joiner A. et al. Gene therapy rescues cilia defects and restores olfactory function in a mammalian ciliopathy model. *Nat. Med.* 2012; 18(9): 1423–8.
161. Allergan And Editas Medicine Announce Dosing Of First Patient In Landmark Phase 1/2 Clinical Trial Of CRISPR Medicine AGN-151587 (EDIT-101) For The Treatment Of LCA10, <https://ir.editasmedicine.com/news-releases/news-release-details/allergan-and-editas-medicine-announce-dosing-first-patient>.
162. Zhou J. Polycystins and primary cilia: primers for cell cycle progression. *Annu. Rev. Physiol.* 2009; 71: 83–113.