

Rzęski ruchome to niewielkie wypustki komórkowe zdolne do wykonywania ruchu. U człowieka występują licznie na powierzchni nabłonka dróg oddechowych, w komorach mózgu, jajowodzie, epidydymie (krótki odcinek dróg rozrodczych męskich, pomiędzy jądrem a nasieniowodem), a także pojedynczo wytwarzane są przez plemniki. Ich funkcja jest niezwykle istotna, a konsekwencją jej zaburzenia jest schorzenie zwane pierwotną dyskinezą rzęsek (PCD, z ang. Primary ciliary dyskinesia), które prowadzi m.in. do chronicznych infekcji dróg oddechowych, wodogłowia i niepłodności. W 30-35% przypadków przyczyna wystąpienia PCD jest nieznana, ponieważ do powstania PCD może się przyczynić uszkodzenie jednego z potencjalnie kilkuset genów kodujących składniki rzęski, podczas gdy testy genetyczne PCD obejmują jedynie 33 geny.

Pomimo, że rzęski zostały odkryte już w XVII wieku a ich skład białkowy został w dużej części poznany w przeciągu ostatnich kilku dziesięcioleci, nadal nie rozumiemy dobrze w jaki sposób przebiega regulacja ruchu rzęsek, choć wiadomo, że zależy od specyficznych struktur wytwarzanych w tym organellum.

Rzęska ruchoma zbudowana jest z dziewięciu tworzących okrąg podwójnych mikrotubul, zwanych dubletami. Na nich osadzone są białka motoryczne, tzw. dyneiny, umożliwiające przesuwanie się dubletów względem siebie. Efektywny ruch rzęsek wymaga koordynacji ruchu poszczególnych dynein, z udziałem dodatkowych struktur, tzw. promieni łączących (RS, ang. radial spoke) i aparatu centralnego (CA, ang. central apparatus), które oddziałując ze sobą regulują aktywność dynein. Aparat centralny składa się z dwóch pojedynczych mikrotubul i towarzyszących im kompleksów białek. Skład białkowy CA jest tylko częściowo poznany, ale wiadomo, że przynajmniej 6 jego składników jest związanych z PCD. Dlatego naszym celem jest określenie składu białkowego aparatu centralnego i zbadanie udziału jego komponentów w regulacji bicia rzęski.

Analizy będą prowadzone z użyciem orzęska *Tetrahymena thermophila*, uznanego modelu w badaniach nad budową i regulacją funkcji rzęsek. Nowe białka aparatu centralnego będą identyfikowane metodą BioID i spektrometrii mas, z użyciem zmutowanej ligazy biotynyłowej przyłączonej do znanych białek aparatu centralnego. Lokalizacja nowozidentyfikowanych białek w strukturze CA będzie potwierdzona metodami genetycznymi, biochemicznymi i mikroskopowymi. Funkcja nowych białek zostanie zbadana poprzez badanie fenotypu komórek z delecją genów kodujących zidentyfikowane białka, badanie funkcji poszczególnych domen budujących te białka oraz ich modyfikacji potranslacyjnych. Przeprowadzimy także analizę oddziaływań pomiędzy poszczególnymi komponentami aparatu centralnego a także pomiędzy składnikami aparatu centralnego a strukturami promieni łączących. Dodatkowo zidentyfikujemy interaktory STK36, kinazy związanej z CA, której mutacja jest jedną z przyczyn PCD.

Nasze badania poszerzą podstawową wiedzę na temat budowy i regulacji funkcji rzęsek. Istnieje podtyp PCD, którego objawem ultrastrukturalnym jest brak aparatu centralnego, jednak do tej pory rzadko udało się ustalić podłoże genetyczne tej choroby. Identyfikacja nowych białek CA może przyczynić się do odkrycia nieznanych dotąd przyczyn wystąpienia tego podtypu PCD. W rezultacie możliwe będzie w przyszłości uwzględnienie nowoodkrytych białek w diagnozie PCD i ewentualne przy opracowaniu terapii genowej.