

Received: 2011.06.10  
Accepted: 2011.08.19  
Published: 2011.09.14

## **Białka transportu wewnątrzkomórkowego: klasyfikacja, budowa i funkcje kinezyn**

### Intracellular transport proteins: classification, structure and function of kinesins

**Agnieszka Chudy, Beata Gajewska, Marzena Gutowicz, Anna Barańczyk-Kuźma**

Katedra i Zakład Biochemii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### **Streszczenie**

Prawidłowe funkcjonowanie komórki, jej podziały oraz morfogeneza są uzależnione od sprawnego transportu wewnątrzkomórkowego. Obok dynein i miozyn, kinezyny są jednymi z najważniejszych białek odpowiedzialnych za mechanizm ruchu w komórce. Kinezyny są dużą, zróżnicowaną grupą białek motorycznych, które na podstawie podobieństwa filogenetycznego podzielono na czternaście rodzin. Wśród tych rodzin, ze względu na położenie domeny ruchowej, wyróżniono trzy grupy: N-, C- i M-kinezyny. Kinezyny są motorami molekularnymi transportującymi cząsteczki oraz pęcherzyki głównie w kierunku końca plus mikrotubul (od ciała komórki), chociaż istnieją także kinezyny przenoszące ładunki w kierunku przeciwnym (C-kinezyny). Kinezyny biorą także udział w tworzeniu wrzeciona podziałowego, segregacji chromosomów, spermatogenezie. Ze względu na ogromne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania komórki, mutacje w genach kodujących kinezyny mogą prowadzić do zaburzeń i chorób, takich jak dominująca paraplegia spastyczna czy choroba Charcota-Mariego-Tootha.

#### **Słowa kluczowe:**

**kinezyny • białka motoryczne • transport wewnątrzkomórkowy**

#### **Summary**

Correct cell functioning, division and morphogenesis rely on efficient intracellular transport. Apart from dyneins and myosins, kinesins are the main proteins responsible for intracellular movement. Kinesins are a large, diverse group of motor proteins, which based on phylogenetic similarity were classified into fourteen families. Among these families, due to the location of their motor domains, three groups have been characterized: N-, C- and M-kinesin. As molecular motors, kinesins transport various molecules and vesicles mainly towards the microtubule plus end (from the cell body) participating in anterograde transport, although there are also kinesins involved in retrograde transport (C-kinesins). Kinesins are also involved in spindle formation, chromosome segregation, and spermatogenesis. Because of their great importance for the correct functioning of cells, mutations in kinesin coding genes may lead to such neurodegenerative diseases as dominant hereditary spastic paraplegia or Charcot-Marie-Tooth disease.

#### **Key words:**

**kinesins • motor proteins • intracellular transport**

#### **Full-text PDF:**

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=959271>



**Word count:** 3218  
**Tables:** 1  
**Figures:** 3  
**References:** 57

**Adres autorki:** dr Beata Gajewska, Katedra i Zakład Biochemii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. S. Banacha 1, 02-093 Warszawa; e-mail: bgajewska@wum.edu.pl

## WPROWADZENIE

Wewnątrzkomórkowy transport białek oraz organelli komórkowych jest niezbędnym warunkiem funkcjonowania wszystkich komórek zwierzęcych [11]. Średnica ludzkich neuronów wynosi 6–120  $\mu\text{m}$ , lecz zachodzące w nich procesy mogą przebiegać w aksonach o długościach dochodzących nawet do jednego metra. Mimo tak ekstremalnych rozmiarów, aksony są zazwyczaj pozbawione mechanizmu biosyntezy białek. Większość białek syntetyzowana w ciele komórki (perikarion) jest następnie kierowana do docelowych miejsc działania w konkretnych przedziałach komórkowych [37]. Dlatego tak ważny dla funkcjonowania neuronu jest transport wewnątrzkomórkowy bliskiego oraz dalekiego zasięgu. Głównym mechanizmem dostarczania komórkowych komponentów do miejsca ich działania jest związany z mikrotubulami transport dalekiego zasięgu. Podstawowymi składnikami takiego transportu są kinezy – „motory” molekularne, które przenoszą ładunek wzdłuż mikrotubul – „szyn”.

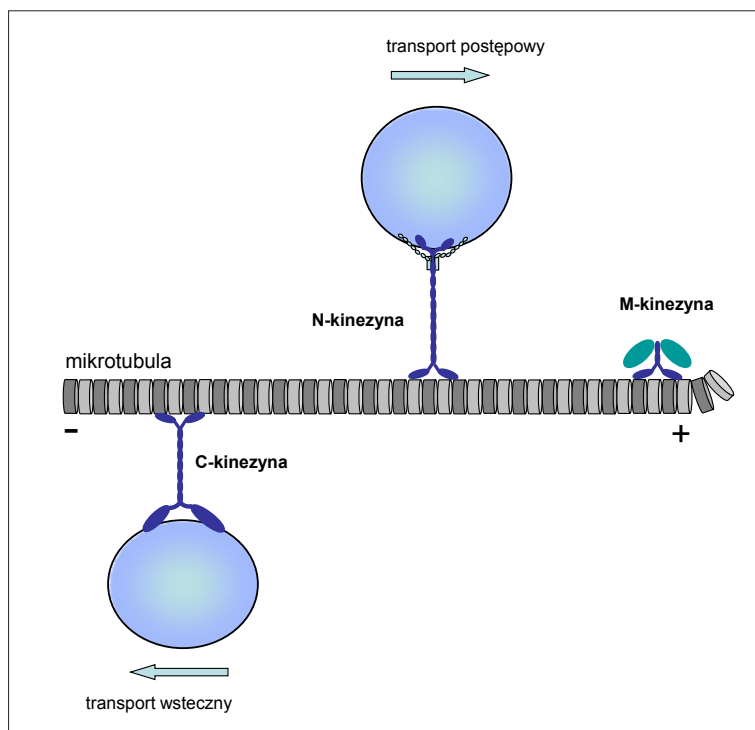
Neurony są komórkami silnie spolaryzowanymi. W aksonie wszystkie mikrotubule skierowane są w tym samym kierunku – końcami plus w stronę synaps, a końcami minus w stronę ciała komórki. Transport aksonalny w komórce może się odbywać w kierunku plus mikrotubuli, czyli do zakończenia aksonu (anterograde transport – transport postępowy) lub w kierunku minus (retrograde transport

– transport wsteczny). Wzdłuż wyznaczonych szlaków komórka jest zdolna do wysyłania pęcherzyków błoniastych lub białek sekrecyjnych tzw. ładunków (cargo), wytworzonych w perykarionie [11,34,37] (ryc. 1).

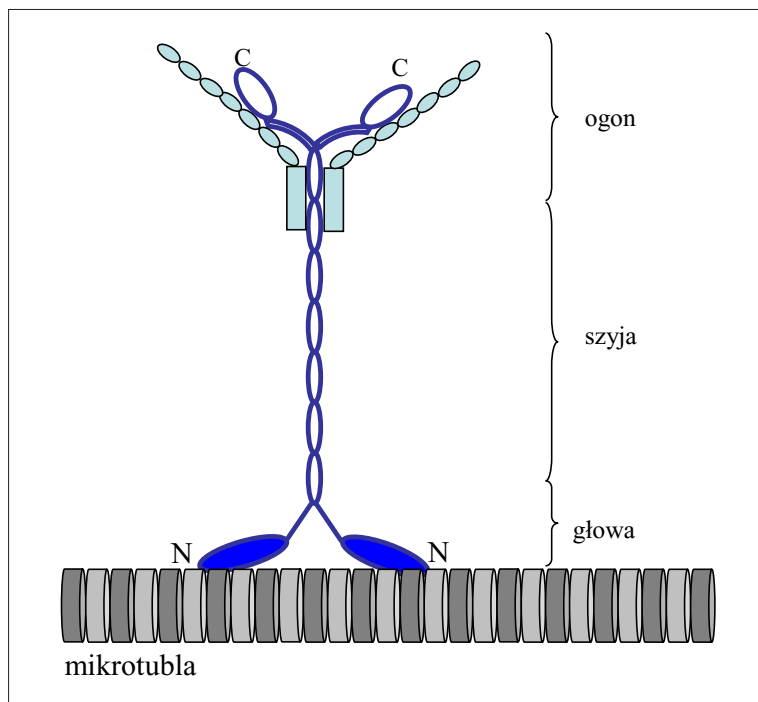
Białka, które są motorami molekularnymi zaangażowanymi w transport wewnątrzkomórkowy podzielono na trzy główne grupy – kinezy, dyneiny oraz miozyny. Kinezy (z gr. *kinein* – poruszyć) hydrolizują wysokoenergetyczne wiązania zawarte w ATP wykorzystując energię do zmian konformacyjnych. Dyneiny używają mikrotubul do prowadzenia transportu wstecznego w kierunku końca minus oraz odpowiadają za ruchliwość rzęsek i wici, natomiast miozyny poruszają się wzdłuż włókien aktyny kierując skurczem mięśni i transportem bliskiego zasięgu [7].

Większość kinezyn zbudowana jest z dwóch łańcuchów ciężkich 120 kDa (KHC – kinesin heavy chain) oraz dwóch łańcuchów lekkich 64 kDa (KLC – kinesin light chain) [17,20,32] (ryc. 2).

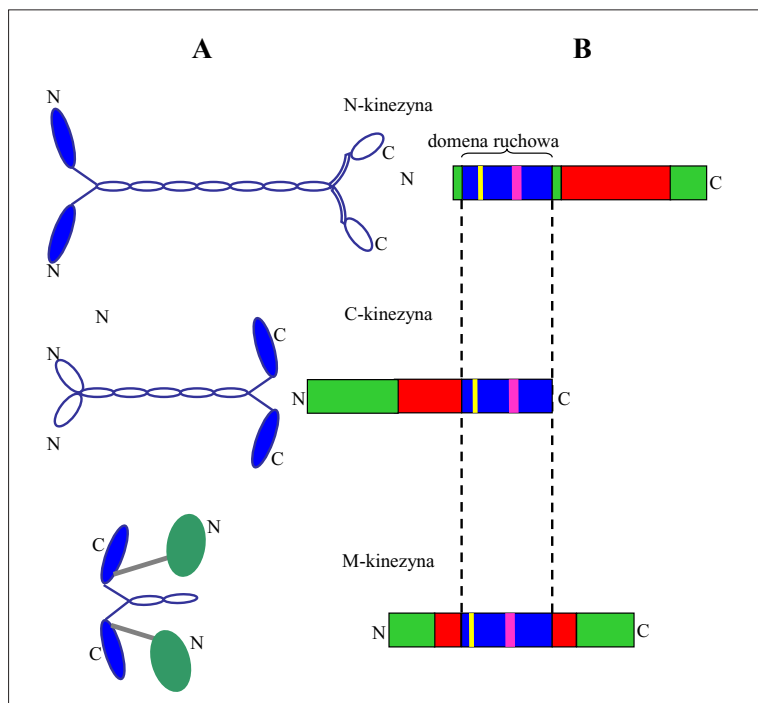
W N-końcowej części białka znajduje się katalityczna domena motoryczna tzw. głowa odpowiadająca za hydrolizę ATP oraz wiązanie mikrotubul. Domena zwana szyją (neck domain) oraz łącznik szyi, odpowiedzialne są za wzajemną interakcję ruchową dwóch globularnych głów oraz określanie ich kierunku ruchu wzdłuż mikrotubul. Domena stanowiąca trzon białka (stalk domain) zaangażowana jest



Ryc. 1. Model różnych grup kinezy; strzałki pokazują kierunek ruchu wzdłuż mikrotubul (transport postępowy – w kierunku ciała komórki; transport wsteczny – w kierunku od ciała komórki do zakończenia aksonu). M-kinezy odpowiedzialne są za depolimeryzację mikrotubul



Ryc. 2. Ogólny schemat budowy kinezy z grupy N. Kolorem ciemnoniebieskim oznaczono łańcuchy ciężkie, jasnoniebieskim łańcuchy lekkie



Ryc. 3. Budowa domenowa kinezy; **A** – modele kinezyn grupy N, C, M, **B** – struktura białkowa kinezyn grupy N, C, M. Kolor niebieski – domena ruchowa z miejscem wiązania ATP (prostokąt żółty) i miejscem wiązania mikrotubul (prostokąt różowy), kolor czerwony – domena umożliwiająca tworzenie dimerów, zielony – inne domeny o niskim stopniu homologii

w dimeryzację łańcuchów ciężkich (KHC) oraz ich łączenie z łańcuchami lekkimi (KLC), natomiast domena zwana ogonem (tail domain) odgrywa rolę w regulacji aktywności ruchowej [5]. Zarówno trzon jak i ogon białka mogą być rozdzielone strukturami zwanymi zawiasami (hinges) zawierającymi reszty aminokwasowe przerywające helisę. Łańcuch lekki kinezy zawiera dwie ważne domeny:  $\alpha$ -helikalny region siedmiokrotnych powtórzeń aminokwasowych odpowiedzialnych za interakcje z łańcuchem ciężkim oraz motyw sześciokrotnych powtórzeń (TPR). Region TPR tworzą 34 aminokwasy, które uczestniczą zarówno w interakcjach białko-białko, jak i w wiązaniu

kinezyn z ładunkiem [47]. W zależności od położenia domeny motorycznej w cząsteczce, kinezy podzielono na trzy grupy: C-, N- oraz M (ryc. 3).

N-kinezy mają domenę motoryczną na końcu N, M-kinezy w środku, a C-kinezy na końcu C białka [7]. Domena motoryczna kinezyn jest gatunkowo wysoce konserwatywna, podczas gdy region obejmujący trzon i ogon jest wyraźnie zróżnicowany, nawet w obrębie jednej rodziny. Istnienie tak wielu białek o różnych funkcjach należących do jednej nadrodziny, może świadczyć o ich długiej historii ewolucji. Na podstawie filogenetycznej analizy



Tabela 1. Klasyfikacja kinezyn

Rodzina	Przedstawiciele	Funkcje
Kinezyny rodziny 1	KIF5A, KIF5B, KIF5C, KHC, NKin, Ddk3, Ddk5	transport pęcherzykowy
Kinezyny rodziny 2	KIF3A/3B, KIF17, Krp85/95, Osm3, Fla10	transport pęcherzyków wewnątrz wici, ruchy chromosomów
Kinezyny rodziny 3	KIF1A, KIF1B, KIF1C, KIF13A, UNC104, DdUnc104	transport organelli
Kinezyny rodziny 4	KIF4A, KIF21A/B, chromokinezyna	transport organelli, ruchy chromosomów
Kinezyny rodziny 5	KIF11, Eg5, BimC, CIN8, KIP1, Cut7	tworzenie wrzeciona podziałowego
Kinezyny rodziny 6	KIF20, KIF23, Rab6Kinesin, CHO1, MKLP1	cytokineza, polaryzacja wrzeciona podziałowego
Kinezyny rodziny 7	KIF10 (CENP-E), CMET, KIP2	wychwytywanie kinetochorów mikrotubul
Kinezyny rodziny 8	KIF18B, KIF19A, KLP67A, KIP3	migracje jądra, transport mitochondriów
Kinezyny rodziny 9	KIF6, KIF9, KRP3, CrKLP1	ruchliwość wici
Kinezyny rodziny 10	KIF22, KID, Nod	segregacja chromosomów (motyw wiążący DNA – HhH)
Kinezyny rodziny 11	KIF26A, KIF26B, VAB8, SMY1	transdukcja sygnału (charakterystyczna budowa rdzenia katalitycznego)
Kinezyny rodziny 12	KIF12, KIF15, HKLP2, KLP54D, Xklp2, PAKRPd	transport organelli (homologiczna sekwencja ogona białka)
Kinezyny rodziny 13	KIF2A, MCAK, XKCM1, PfkInI	depolimeryzacja mikrotubul (domena motoryczna białka usytuowana w środku cząsteczki (typ M))
Kinezyny rodziny 14A	KIFC1, CHO2, Ncd, Kar3, KatA	segregacja chromosomów (białko C-terminalne, udział w spermatogenezie)
Kinezyny rodziny 14B	KIFC2, KIFC3, KatD, KCBP, KIF25	transport w kierunku końca minus mikrotubul
Inne	CeKLP10, CeKLP18, Ddk9	funkcja nieznana

(neighbor-joining), porównano ponad 600 sekwencji domen katalitycznych, co umożliwiło sklasyfikowanie kinezyn w czternaście głównych rodzin [22,28]. Poszczególne rodziny kinezyn oraz ich funkcje przedstawiono w tabeli 1.

### KINEZYNY RODZINY 1

Wszystkie białka tej rodziny w swojej budowie zawierają charakterystyczną strukturę  $\beta$ -karkki w szyi białka oraz wysoce konserwatywną domenę zbudowaną z dwóch  $\alpha$ -helis (coiled-coil-CC2). Do tej rodziny należą trzy podrodziny zawierające zwierzęce, roślinno-grzybowe oraz niesklasyfikowane kinezyny. Wszystkie zawierają łańcuchy ciężkie KHC (kinesin heavy chain). Zwierzęce kinezyny, takie jak KIF5A, KIF5B, KIF5C mają zarówno domenę wiązania ładunku (CBD – cargo-binding domain), jak również domenę wiązania łańcuchów lekkich (LCBD – light chain-binding domain), której nie mają roślinne kinezyny. Domena LCBD może się wiązać z adaptorem łańcucha lekkiego oraz z transportowanym ładunkiem poprzez C-końcowy region białka. Zwierzęce KHC wraz z łańcuchami lekkimi (KLC) tworzą heterotetramery, natomiast białka kinezyn występujące u grzybów tworzą homodimery. Nietypowe łańcuchy ciężkie nie mają ani domeny wiązania ładunku ani wiązania łańcuchów lekkich, lecz zawierają domenę transbłonową lub ARM, która umożliwia wiązanie ładunku w przypadku braku adaptora białka [28,32]. Domena ARM składa się z czterdziestu powtarzających się reszt aminokwasowych. Jest homologiem ssaczkiej  $\beta$ -kateniny i odpowiada za oddziaływanie białko-białko [26].

Kinezyny rodziny 1 zidentyfikowano jako motory odśrodkowego transportu aksonalnego organelli komórkowych w kierunku końca plus mikrotubul i stanowiącego łącznik pomiędzy organellami a mikrotubulami w aksonach nerwów. W wielu typach komórek kinezyny działają jako motory transportu dla mitochondriów, lizosomów, oligomerów tubulin oraz kompleksów mRNA [29]. Wykazano, że białko KIF5B występuje powszechnie w tkankach zwierzęcych, natomiast KIF5A oraz KIF5C są kinezynami swoistymi dla tkanki nerwowej [18]. Ponadto mutacja w genie KIF5A może być przyczyną występowania autosomalnej dominującej paraplegii spastycznej 10 [14,16,36].

### KINEZYNY RODZINY 2

Rodzina 2 jest najliczniej reprezentowaną wśród kinezyn. Białka, które tu zaklasyfikowano związane są z szybkim transportem postępowym organelli otoczonych błoną oraz kompleksów białkowych w neuronach, melanosomach, komórkach nabłonka oraz fotoreceptorach ssaków. Biorą także udział w ruchach chromosomalnych podczas mitozy i mejozy [2,15]. Rodzina 2 kinezyn składa się z trzech podrodzin: KIF3A, KIF3B/C oraz KIF17 (ortolog OSM-3 u *C. elegans*). Białek tych nie zidentyfikowano w komórkach grzybów i roślin wyższych, ponieważ ich funkcje zostały prawdopodobnie przejęte przez kinezyny należące do rodziny 1 zawierających domenę ARM. Podrodzina KIF3A zawiera regiony dodatnio i ujemnie naładowanych reszt aminokwasowych, tuż za strukturą  $\beta$ -karkki szyi białka, a poniżej miejsca katalitycznego. W tym samym rejonie

białka podrodzina KIF3B/C ma regiony przeciwnie naładowanych reszt aminokwasowych, co pozwala na tworzenie heterodimerów przez KIF3B i KIF3A oraz homodimerów przez członków podrodziny KIF17 [28,52].

Białko KIF3A/B tworzy kompleksy z innymi białkami, na przykład z KAP3 (kinesin associated protein 3) [15]. KAP3 jest globularnym białkiem adaptorowym, zawierającym dziewięć powtórzeń domeny ARM. Uważa się, że KAP3 służy jako łącznik pomiędzy ludzkim polipeptydem związanym z chromosomami (HCAP) i KIF3A/B. Dodatkowo KAP3 odgrywa rolę w interakcji chromosomów z białkami motorycznymi hydrolizującymi ATP oraz tworzy heterodimer przez wiązanie się do domeny ogona KIF3A/B. Funkcje KAP3 mogą być regulowane poprzez wiązanie ładunku przez kompleks kinezyń, jednak nie wpływa to na aktywność ruchową KIF3A/B [28,39,53].

### KINEZYNY RODZINY 3

W skład rodziny 3 wchodzi pięć głównych podrodziny: KIF1, KIF13, KIF14, KIF16 i KIF28 oraz słabo poznana, niewielka podrodzina NcKIF1C/Klp7. Należą one do N-kinezyń, gdyż na N końcu mają domenę motoryczną. Rodzina 3 obejmuje białka obecne w komórkach zwierząt, grzybów i wielu pierwotniaków, ale nie roślin wyższych. Cechą charakterystyczną tej rodziny jest występowanie w białku trzech swoistych struktur: domeny FHA (forkhead-associated), struktury  $\beta$ -kartki i  $\alpha$ -helisy w szyi białka oraz miejsca interakcji z białkiem ufosforylowanym. Domena FHA zaangażowana jest w ujemną regulację aktywności KIF1A poprzez interakcję z domeną dwóch  $\alpha$ -helis (CC2) [23]. Zarówno KIF1A, jak i KIF1B są białkami monomerycznymi, podczas gdy KIF1C tworzy strukturę dimeryczną *in vivo*. Niedawno doniesiono o występowaniu w kinezyinach rodziny 3 struktury „neck hinge”, która znajduje się pomiędzy miejscem katalitycznym a domeną FHA i prawdopodobnie reguluje przejście monomeru w dimer. Struktura ta oddziela dwie helisy nieregularnym regionem złożonym z 20–50 reszt aminokwasowych, który może służyć jako elastyczny zawias (hinge) w szyi białka. Prawdopodobnie właśnie ten region jest niezbędny do poprawnego sfałdowania białka [1,50].

KIF1A jest białkiem kroczącym, transportującym podjednostki prekursorów pęcherzyków synaptycznych w kierunku końca plus mikrotubul oraz odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu i przeżywalności neuronów [24]. Jest również odpowiedzialne za rozwój neuropatii aksonalnych wynikających z zaburzeń transportu. W obrębie genu KIF1A znaleziono wiele potencjalnych miejsc poliadenylacji. Uważa się, że KIF1B wraz z KIF5B odpowiedzialne są za transport mitochondrialny, a mutacja w genie kodującym KIF1B może być przyczyną występowania choroby Charcota-Mariego-Tootha typu 2A1 [55,56]. Ponadto są doniesienia o udziale KIF1C w transporcie pomiędzy retikulum endoplazmatycznym i aparatem Golgiego [30].

### KINEZYNY RODZINY 4

Kinezyń należące do rodziny 4 podzielono na pięć głównych podrodziny: KIF4, KIF21, KIF7 oraz KIF27. Wcześniej sądzono, że wszystkie kinezyń łączące się z chromosomami należą do rodziny 4. Obecnie wiadomo, że ta klasyfikacja

nie jest poprawna, gdyż o przynależności do tej rodziny decyduje obecność silnie konserwatywnego regionu  $\beta$ -kartki oraz motywu dwóch  $\alpha$ -helis. Kinezyń należące do rodziny 4 biorą udział w transporcie struktur otoczonych błoną oraz ruchach chromosomów w czasie podziału komórki. Białka są umiejscowione w cytoplazmie oraz jądrze komórkowym, a ich sekwencje są konserwatywne zarówno w komórkach roślinnych jak i zwierzęcych.

Ekspresja białka KIF4, przedstawiciela podrodziny KIF4, jest wyższa w mózgu zwierząt młodych niż dorosłych, co wskazuje na istotną rolę w różnicowaniu się oraz proliferacji komórek nerwowych [40]. Białko to początkowo scharakteryzowano jako motor molekularny związany z podziałami chromosomów podczas mitozy. Obecnie wiadomo, że KIF4 odgrywa ważną rolę w transporcie adhezyjnych pęcherzyków błonowych w kierunku końca plus mikrotubul. Pia Bernasconi i wsp. wykazali wysoką ekspresję białka KIF4 w mięśniach chorych na idiopatyczne zapalenie mięśni (idiopathic inflammatory myopathies) [3].

Białka KIF21A oraz KIF21B, należące do podrodziny KIF21, występują tylko w komórkach zwierzęcych i są umiejscowione wyłącznie w cytoplazmie neuronów [27,40].

### KINEZYNY RODZINY 5

Do tej rodziny należy białko KIF11 (Eg5, BimC), po raz pierwszy opisane u *Xenopus*, gdzie pełni rolę w pozycjonowaniu chromosomów, rozdzielaniu centrosomów oraz tworzeniu dwubiegunowego wrzeciona podczas mitozy [19]. Kinezyń rodziny 5 są monofiletyczne, mocno konserwatywne oraz wykazują wysoki stopień podobieństwa między sobą. Wszystkie kinezyń rodziny 5 mają specyficzną szyję, charakterystyczną domenę BimC Box – na C-końcu białka oraz strukturę dwóch  $\alpha$ -helis występującą pomiędzy nimi. BimC Box odnosi się do motywu silnie konserwatywnego, który jest rozpoznawany i fosforylowany przez mikrotubularną kinazę p34/Cdc2. Wspólne umiejscowienie komórkowe kinezyń Eg5 oraz kinazy p34/Cdc2 świadczy o ich wzajemnym oddziaływaniu i jest konieczne do prawidłowego podziału komórki [41]. BimC/Eg5/KIF11 są heterotetramerami i pełnią funkcję motorów mitotycznych podczas formowania dwubiegunowego wrzeciona podziałowego. Kinaza p34/Cdc22 występuje w komórkach ssaków, drożdży i roślin wyższych [4].

### KINEZYNY RODZINY 6

Rodzinę 6 podzielono na dwie podrodziny: KIF20 oraz KIF23 (MKLP1). KIF20 występuje u grzybów, zwierząt oraz śluzowców, natomiast KIF23 obejmuje tylko kinezyń zwierzęce. Dotąd nie zidentyfikowano żadnych kinezyń należących do tej rodziny w komórkach roślinnych. Może to wynikać z różnic w cytokinezie zachodzącej w komórkach roślinnych i zwierzęcych.

Cechą charakterystyczną wszystkich białek należących do tej rodziny jest obecność nisko konserwowanego, długiego insertu w pętli L6 centrum katalitycznego. Pętla znajduje się po przeciwnej stronie miejsca wiązania mikrotubul i może brać udział w regulacji aktywności motorycznej białka. Pętla L6 dzięki umiejscowieniu po stronie



cytoplazmatycznej umożliwia dostęp do cytosolu czynnikom, które działają jako regulatory.

Kinezyzny rodziny 6, oprócz udziału w cytokinezie, uczestniczą także w transporcie mikrotubul [16]. Rab6Kinesin/KIF20A jest pierwszym białkiem, u którego potwierdzono oddziaływanie z Rab GTP-azą [12]. Uważa się, że odgrywa ono fundamentalną rolę w transporcie pęcherzyków w aparacie Golgiego oraz/lub w podziałach komórkowych. KIF23 występuje powszechnie w neuronach oraz bierze udział w mitozie.

### KINEZYNY RODZINY 7

W rodzinie 7 wyróżniono tylko jedną podrodzinę, której głównym przedstawicielem jest KIF10 (CENP-E). Kinezyzny tej rodziny występujące u zwierząt są monofiletyczne, jednak u roślin obserwuje się liczne modyfikacje, np. duplikacje genów. Roślinie i zwierzęce izoformy białek mogą tworzyć długie lub krótkie formy różniące się liczbą domen.

Wszystkie kinezyzny rodziny 7 pełnią rolę w mitozie podczas wychwytywania mikrotubul kinetochorowych, migracji jądrowej oraz mają silnie konserwatywne domeny u wielu gatunków. Duża liczba białek należąca do tej rodziny sugeruje podstawowe, lecz odmienne funkcje u roślin wyższych. Prawdopodobnie roślinne kinezyzny pełnią rolę w wychwytywaniu mikrotubul fragmoplastu, wiązaniu chromosomów w profazie oraz w tworzeniu stożka wzrostu [36].

KIF10 (CENP-E) zidentyfikowano jako białko związane z centromerem, które pełni rolę w segregacji chromosomów. Gromadzi się w fazie G2 cyklu komórkowego. W przeciwieństwie do innych białek związanych z centromerem, KIF10 nie jest obecny podczas interfazy i pojawia się dopiero w regionie centromeru chromosomu podczas prometafazy. Jest on prawdopodobnie jednym z wielu motorów molekularnych odpowiedzialnych za ruch chromosomów u ssaków oraz/lub elongację wrzeciona podziałowego [25].

### KINEZYNY RODZINY 8

Rodzinę 8 stanowią dwie podrodziny. Do pierwszej zaliczane są kinezyzny zwierzęce (KIF18), do drugiej KIF19. Członkowie rodziny charakteryzują się specyficzną helikalnie skręconą szyją. Potwierdzono wiele rozmaitych funkcji kinezyzn z rodziny 8, począwszy od funkcji jądrowych i cytoplazmatycznych (Kip3) u pączkujących drożdży, przez transport mitochondrialny (Klp67A) u *Drosophila*, aż po prawidłową segregację chromosomów podczas mitozy u dzielących się drożdży (Klp5 i Klp6) [49].

### KINEZYNY RODZINY 9

Głównym przedstawicielem rodziny 9 jest KIF9. Wszystkie białka rodziny charakteryzują się specyficzną i konserwatywną szyją, która znajduje się poniżej miejsca katalitycznego. Członkowie rodziny 9 zostali zidentyfikowani w komórkach ssaków i pierwotniaków, ale nie w komórkach bezkręgowców, grzybów czy roślin wyższych [28].

Z prac badawczych wynika, że KIF9 wchodzi w interakcje z Gem, białkiem GTP-azowym z podrodziny RGK i jest zaangażowany w proces przebudowy i zmiany kształtu komórki [33]. U pierwotniaków z rodziny *Trypanosoma*

można wyróżnić dwie filogenetyczne podrodziny: KIF9A oraz KIF9B. Ich funkcje zostały szczegółowo zbadane u *Trypanosoma brucei* (świdrowiec nagany), który ma pojedynczą, ruchliwą wici. KIF9A i KIF9B są silnie związane z cytoszkieletem, pełnią istotną rolę w ruchliwości wici. KIF9A znajduje się wyłącznie w aparacie ruchowym rzęsek i wici (aksonema), a jego brak prowadzi do zmian ruchliwości, bez widocznych zmian strukturalnych. KIF9B znajduje się zarówno w aksonemie, jak i w ciałku podstawowym i jest niezbędny do budowy sieci filamentów cytoszkieletarnych tworzących bardzo duże aksonemalne struktury (PFR-paraflagellar rod) [9].

### KINEZYNY RODZINY 10

Do tej rodziny należą kinezyzny: KIF22, KID oraz Nod (homolog KIF22) u *Drosophila*. W przeciwieństwie do większości rodzin kinezyzn, rodzina 10 charakteryzuje się stosunkowo niską homologią aminokwasową w obrębie szyi białka. Rodzina ta ma charakterystyczny motyw wiążący DNA klasy I (HhH – helix-hairpin-helix), który jest prezentowany na C-końcu białka określanym jako ogon [44]. Nod jest swoistym białkiem występującym w oocytach gatunku *Drosophila*, niezbędnym do wiązania się chromosomów w czasie podziału mejyotycznego. Dzięki obecności motywu wiążącego DNA HhH(2)/NDD (hlix hairpin-helix/Nod like DNA binding domain) Nod zapewnia prawidłową segregację chromosomów podczas podziału [8].

### KINEZYNY RODZINY 11

Do tej rodziny należą kinezyzny: KIF26A, KIF26B oraz Smy1. Cechą charakterystyczną tej rodziny jest odmienne miejsce katalityczne w stosunku do innych rodzin kinezyzn oraz brak zakonserwowania sekwencji szyi białka. Członkowie tej rodziny uczestniczą w transdukcji sygnałów, ale mogą nie wykazywać zdolności do ruchu wzdłuż mikrotubul. Jednak motyw przełącznika I i II w miejscu katalitycznym, który bierze udział w hydrolizie ATP ma zasadnicze znaczenie dla ruchliwości, pozostaje nienaruszony. KIF26A jest nowym członkiem mysich kinezyzn. Jest nietypowym białkiem z powodu braku aktywności ATP-azowej. Zawiera rozbieżne domeny motoryczne, które wykazują aktywność wiązania mikrotubul, ale nie aktywność ATP-azową, co wskazuje na inne funkcje niż transport pęcherzykowy. Odkryto, że myszy z mutacją KIF26A(-/-) wykazują poważne nieprawidłowości w rozwoju jelitowego układu nerwowego ENS (enteric nervous system) [57]. Wykazano również, że KIF26B reguluje aktywność adhezyjną w rozwoju zarodkowym mezenchymy nerek [45].

### KINEZYNY RODZINY 12

Głównymi przedstawicielami tej rodziny jest KIF12 i KIF15, lecz w jej skład wchodzi również przedstawiciele rodzin dawniej znanych jako N-9, N-10 oraz AtPAKRP1. To ujednoczenie jest uzasadnione homologią sekwencji aminokwasowej w C-terminalnym regionie białka, która jest bogata w powtarzające się struktury dwóch  $\alpha$ -helis (CC2) oraz  $\beta$ -kartki w szyi białka [28].

KIF12 jest motorem molekularnym związanym z mikrotubulami. Odgrywa istotną rolę w transporcie wewnątrzkomórkowym i podziałach komórki. U *Dictyostelium* jest niezbędny

w procesie cytokinezy [21]. KIF15 jest białkiem, które współpracuje z KIF5 (Eg5) przy tworzeniu wrzeciona dwubiegunowego. Na ogół KIF15 nie jest wymagany w komórce z w pełni aktywnym KIF5, staje się jednak niezbędny, kiedy Eg5 zostaje częściowo zahamowany. KIF15 i roślinna podrodzina KIF15 wykazuje słabą homologię w C-końcowym regionie coiled-coil. Zakonserwowanie sekwencji ogona wskazuje na pełnienie podobnych funkcji przez wszystkie białka tej rodziny. Wykazano, że biorą one udział w transporcie organelli lub rozwoju neuronów. Istnieją także doniesienia o zaangażowaniu w podziały mitotyczne [6,43].

### KINEZYNY RODZINY 13

Pierwszy zidentyfikowany przedstawiciel tej rodziny miał miejsce katalityczne w środku cząsteczki, czyli za N-, ale przed C-końcem domeny motorycznej. Początkowo do rodziny 13 zaliczano tylko M-kinezyne (od „middle type motor”) lub KinI (od „internal type motor”). Należy jednak podkreślić, że nie wszystkie białka tej rodziny charakteryzują się usytuowaniem miejsca katalitycznego blisko centrum cząsteczki, niektóre z nich mają je na N-końcu. Kinezyne tej rodziny zawierają zakonserwowaną, pozytywnie naładowaną helikalną sztywną umiejscowioną powyżej miejsca katalitycznego. Istnieją dwie podrodziny: podrodzina KIF2 – swoista dla zwierząt oraz występująca zarówno u roślin jak i u zwierząt, podrodzina KIF24. Pierwsza ma miejsce katalityczne w centrum cząsteczki, druga na N-końcu [28].

Kinezyne z rodziny 13 transportują pęcherzyki oraz mają zdolność depolimeryzacji mikrotubul [10,31]. Badając strukturę krystalograficzną kinezyne KIF2C i PfKinI, homologa KIF24 u pierwotniaków, wyjaśniono mechanizm funkcji depolimeryzacji. KIF2 ulega ekspresji w neuronach, gdzie związana jest z transportem aksonalnym i ich rozwojem. Najnowsze badania wykazują, że KIF24 bierze udział w przeżywalności neuronów i może działać jako czynnik ryzyka w sporadycznych zwyrodnieniach płatowych czołowo-skroniowych (FTLD – frontotemporal lobar degeneration), zwłaszcza u kobiet [46].

### KINEZYNY RODZINY 14A I 14B

W obrębie tej rodziny wyróżnia się dwie duże grupy określane jako kinezyne 14A i 14B. W przeciwieństwie do typowych N-kinezyne, białka należące do rodziny 14 uczestniczą w transporcie wstecznym (w kierunku końca minus mikrotubul), co jest spowodowane umiejscowieniem domeny motorycznej na C-końcu.

Kinezyne z rodziny 14A przed miejscem katalitycznym na C-końcu regionu mają swoistą helisę szyi. Składają się z jednej, dobrze konserwowanej, podrodziny istniejącej u organizmów wszystkich królestw. Są mitotycznymi motorami odpowiedzialnymi za fuzję jąder u drożdży oraz pełnią wiele funkcji w organizmach wyższych. Jednym z członków tej rodziny jest białko KIFC1 (C-kinezyne). Białko to uczestniczy w spermatogenezie poprzez wiązanie się z błoną jądrową i akrosomem w wydłużających się spermatydach [48].

Białka rodziny 14B kinezyne biorą udział w transporcie organelli oraz zawierają odmienny, swoisty dla rodziny helikalny region szyi, powyżej miejsca katalitycznego. Możemy wymienić trzy główne podrodziny. Członkowie

podrodziny KIFC2 występują w komórkach zwierzęcych i odpowiadają za transport organelli oraz podziały komórkowe [38]. Podrodzina KatD składa się z wielu paralogów u roślin, a jej członkowie mają domenę wykazującą podobieństwo do kalponiny (calponin homology – CH) [42]. Domena CH jest charakterystyczna nie tylko dla białek związanych z mikrotubulami, lecz także dla innych białek cytoszkieletarnych, takich jak np. białka sieciujące aktynę. Istnieje hipoteza, że białka z podrodziny KatD mogą brać udział w pobieraniu pęcherzyków endocytarnych związanych z cytoszkieletem aktynowym, a następnie w ich transporcie w sposób zależny od mikrotubul, w kierunku końca minus [13]. Białko KIFC2 – pierwotnie wyizolowane z mózgu myszy, jest również białkiem C-terminalnym, transportującym ładunki w kierunku wstecznym. Ulega ono ekspresji w mózgu, rdzeniu kręgowym i nerwach kulszowych. Umiejscowione jest przede wszystkim w dendrytach komórek nerwowych i w aksonach, co sugeruje jego istotną rolę w transporcie dendrytycznym i aksonalnym [54]. KIFC3 jest białkiem motorycznym transportu wstecznego, które ulega silnej ekspresji i związany jest z aparatem Golgiego w komórkach nadnerczy [51].

Podrodzina KCBP (kinesin-like calmodulin-binding protein) jest wysoce konserwowana w komórkach roślinnych. W cytoplazmie roślin nie wykazano obecności ani dynein ani innych białek związanych z transportem w kierunku końca minus mikrotubul. Ich brak może być zrównoważony przez obecność białek transportu wstecznego – KCBP, przechodzących przez struktury, takie jak plazmodesmy. Plazmodesmy są otworami tworzącymi kanał w ścianie komórkowej roślin, dzięki którym przylegające do siebie komórki mogą się ze sobą łączyć i pośredniczyć w wewnątrzkomórkowym transporcie zależnym od mikrotubul [35].

### INNE KINEZYNY

Istnieje kilka kinezyne, których nie przyporządkowano do żadnej z czternastu omówionych wyżej rodzin. Funkcja ich nie jest obecnie znana, a do kinezyne zostały zaklasyfikowane na podstawie obecności domeny motorycznej. Są to kinezyne (orphans) zidentyfikowane np. u nicieni (CeKlp10, CeKlp18, CeKlp10/18), przedstrunowców (OdBAC001.20), *Tetrahymena* (TtKin9), *Giardia* (GIP622\_16388\_13269, GIP436\_17803\_15257) czy *Leishmania* (LmL8325.12) [22].

### PODSUMOWANIE

Kinezyne biorą czynny udział w selektywnym transporcie wewnątrzkomórkowym, takim jak transport organelli oraz różnych cząsteczek i kompleksów makromolekularnych w spolarizowanych komórkach. Oprócz domeny motorycznej, odpowiadającej za zdolność do ruchu białka, mają domenę zdolną do wiązania mikrotubul oraz domenę hydrolizującą ATP. W zależności od położenia domeny motorycznej podzielono je na trzy grupy: C- kinezyne, N-kinezyne oraz M-kinezyne. Przynależność do jednej z 14 rodzin uwarunkowana jest homologią i historią filogenetyczną. Mutacje w genach kodujących kinezyne mogą być podłożem chorób neurodegeneracyjnych lub nieprawidłowego różnicowania i rozwoju komórek. Różnorodność budowy i funkcji jakie pełnią kinezyne oraz konieczność współdziałania z wieloma białkami adaptorowymi i mikrotubulami świadczy o ich zaangażowaniu w najważniejsze procesy zachodzące w komórce.



## PIŚMIENICTWO

- [1] Al-Bassam J., Cui Y., Klopfenstein D., Carragher B.O., Vale R.D., Milligan R.A.: Distinct conformations of the kinesin Unc104 neck regulate a monomer to dimer motor transition. *J. Cell Biol.*, 2003; 163: 743–753
- [2] Avasthi P., Watt C.B., Williams D.S., Le Y.Z., Li S., Chen C.K., Marc R.E., Frederick J.M., Baehr W.: Trafficking of membrane proteins to cone but not rod outer segments is dependent on heterotrimeric kinesin-II. *J. Neurosci.*, 2009; 29: 14287–14298
- [3] Bernasconi P., Cappelletti C., Navone F., Nessi V., Baggi F., Vernos L., Romaggi S., Confalonieri P., Mora M., Morandi L., Mantegazza R.: The kinesin superfamily motor protein KIF4 is associated with immune cell activation in idiopathic inflammatory myopathies. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 2008; 67: 624–632
- [4] Blangy A., Arnaud L., Nigg E.A.: Phosphorylation by p34cdc2 protein kinase regulates binding of the kinesin-related motor HsEg5 to the dynactin subunit p150. *J. Biol. Chem.*, 1997; 272: 19418–19424
- [5] Block S.M.: Kinesin: what gives? *Cell*, 1998; 93: 5–8
- [6] Buster D.W., Baird D.H., Yu W., Solowska J.M., Chauvière M., Mazurek A., Kress M., Baas P.W.: Expression of the mitotic kinesin Kif15 in postmitotic neurons: implications for neuronal migration and development. *J. Neurocytol.*, 2003; 32: 79–96
- [7] Chevalier-Larsen E., Holzbaur E.L.: Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochim. Biophys. Acta*, 2006; 1762: 1094–1108
- [8] Cui W., Hawley R.S.: The HhH2/NDD domain of the *Drosophila* Nod chromokinesin-like protein is required for binding to chromosomes in the oocyte nucleus. *Genetics*, 2005; 171: 1823–1835
- [9] Demonchy R., Blisnick T., Deprez C., Toutirais G., Loussert C., Marande W., Grellier P., Bastin P., Kohl L.: Kinesin 9 family members perform separate functions in the trypanosome flagellum. *J. Cell Biol.*, 2009; 187: 615–622
- [10] Desai A., Verma S., Mitchison T.J., Walczak C.E.: Kin I kinesins are microtubule-destabilizing enzymes. *Cell*, 1999; 96: 69–78
- [11] De Vos K.J., Grierson A.J., Ackerley S., Miller C.C.: Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2008; 31: 151–173
- [12] Echard A., Jollivet F., Martinez O., Lacapere J.J., Rousselet A., Janoueix-Lerosey I., Goud B.: Interaction of a Golgi-associated kinesin-like protein with Rab6. *Science*, 1998; 279: 580–585
- [13] Frey N., Klotz J., Nick P.: A kinesin with calponin-homology domain is involved in premitotic nuclear migration. *J. Exp. Bot.*, 2010; 61: 3423–3437
- [14] Goizet C., Boukhris A., Mundwiller E., Tallaksen C., Forlani S., Toutain A., Carriere N., Paquis V., Depienne C., Durr A., Stevanin G., Brice A.: Complicated forms of autosomal dominant hereditary spastic paraplegia are frequent in SPG10. *Hum. Mutat.*, 2009; 30: E376–E385
- [15] Haraguchi K., Hayashi T., Jimbo T., Yamamoto T., Akiyama T.: Role of the kinesin-2 family protein, KIF3, during mitosis. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 4094–4099
- [16] Hill E., Clarke M., Barr F.A.: The Rab6-binding kinesin, Rab6-KIFL, is required for cytokinesis. *EMBO J.*, 2000; 19: 5711–5719
- [17] Hirokawa N., Takemura R.: Kinesin superfamily proteins and their various functions and dynamics. *Exp. Cell Res.*, 2004; 301: 50–59
- [18] Kanai Y., Okada Y., Tanaka Y., Harada A., Terada S., Hirokawa N.: KIF5C, a novel neuronal kinesin enriched in motor neurons. *J. Neurosci.*, 2000; 20: 6374–6384
- [19] Kashina A.S., Rogers G.C., Scholey J.M.: The bimC family of kinesins: essential bipolar mitotic motors driving centrosome separation. *Biochim. Biophys. Acta*, 1997; 1357: 257–271
- [20] Kuznetsov S.A., Vaisberg Y.A., Rothwell S.W., Murphy D.B., Gelfand V.I.: Isolation of a 45-kDa fragment from the kinesin heavy chain with enhanced ATPase and microtubule-binding activities. *J. Biol. Chem.*, 1989; 264: 589–595
- [21] Lakshmikanth G.S., Warrick H.M., Spudich J.A.: A mitotic kinesin-like protein required for normal karyokinesis, myosin localization to the furrow, and cytokinesis in *Dictyostelium*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004; 101: 16519–16524
- [22] Lawrence C.J., Dawe R.K., Christie K.R., Cleveland D.W., Dawson S.C., Endow S.A., Goldstein L.S., Goodson H.V., Hirokawa N., Howard J., Malmberg R.L., McIntosh J.R., Miki H., Mitchison T.J., Okada Y., Reddy A.S., Saxton W.M., Schliwa M., Scholey J.M., Vale R.D., Walczak C.E., Wordeman L.: A standardized kinesin nomenclature. *J. Cell Biol.*, 2004; 167: 19–22
- [23] Lee J.R., Shin H., Choi J., Ko J., Kim S., Lee H.W., Kim K., Rho S.H., Lee J.H., Song H.E., Eom S.H., Kim E.: An intramolecular interaction between the FHA domain and a coiled coil negatively regulates the kinesin motor KIF1A. *EMBO J.*, 2004; 23: 1506–1515
- [24] Lee J.R., Shin H., Ko J., Choi J., Lee H., Kim E.: Characterization of the movement of the kinesin motor KIF1A in living cultured neurons. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 2624–2629
- [25] Maia A.F., Feijão T., Vromans M.J., Sunkel C.E., Lens S.M.: Aurora B kinase cooperates with CENP-E to promote timely anaphase onset. *Chromosoma*, 2010; 119: 405–413
- [26] Mandelkow E., Mandelkow E.M.: Kinesin motors and disease. *Trends Cell Biol.*, 2002; 12: 585–591
- [27] Marszałek J.R., Weiner J.A., Farlow S.J., Chun J., Goldstein L.S.: Novel dendritic kinesin sorting identified by different process targeting of two related kinesins: KIF21A and KIF21B. *J. Cell Biol.*, 1999; 145: 469–479
- [28] Miki H., Okada Y., Hirokawa N.: Analysis of the kinesin superfamily: insights into structure and function. *Trends Cell Biol.*, 2005; 15: 467–476
- [29] Miki H., Setou M., Kaneshiro K., Hirokawa N.: All kinesin superfamily protein, KIF, genes in mouse and human. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 7004–7011
- [30] Nakajima K., Takei Y., Tanaka Y., Nakagawa T., Nakata T., Noda Y., Setou M., Hirokawa N.: Molecular motor KIF1C is not essential for mouse survival and motor-dependent retrograde Golgi apparatus-to-endoplasmic reticulum transport. *Mol. Cell Biol.*, 2002; 22: 866–873
- [31] Noda Y., Sato-Yoshitake R., Kondo S., Nangaku M., Hirokawa N.: KIF2 is a new microtubule-based anterograde motor that transports membranous organelles distinct from those carried by kinesin heavy chain or KIF3A/B. *J. Cell Biol.*, 1995; 129: 157–167
- [32] Palacios I.M., St. Johnston D.: Kinesin light chain-independent function of the kinesin heavy chain in cytoplasmic streaming and posterior localisation in the *Drosophila* oocyte. *Development*, 2002; 129: 5473–5485
- [33] Piddini E., Schmid J.A., de Martin R., Dotti C.G.: The Ras-like GTPase Gem is involved in cell shape remodelling and interacts with the novel kinesin-like protein KIF9. *EMBO J.*, 2001; 20: 4076–4087
- [34] Prots I., Stracke R., Unger E., Böhm K.J.: Isppolar microtubule arrays as a tool to determine motor protein directionality. *Cell Biol. Int.*, 2003; 27: 251–253
- [35] Reddy A.S., Day I.S.: Kinesins in the Arabidopsis genome: a comparative analysis among eukaryotes. *BMC Genomics*, 2001; 2: 2
- [36] Richardson D.N., Simmons M.P., Reddy A.S.: Comprehensive comparative analysis of kinesins in photosynthetic eukaryotes. *BMC Genomics*, 2006; 7: 18
- [37] Roy S., Zhang B., Lee V.M., Trojanowski J.Q.: Axonal transport defects: a common theme in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol.*, 2005; 109: 5–13
- [38] Saito N., Okada Y., Noda Y., Kinoshita Y., Kondo S., Hirokawa N.: KIF2C is a novel neuron-specific C-terminal type kinesin superfamily motor for dendritic transport of multivesicular body-like organelles. *Neuron*, 1997; 18: 425–438
- [39] Sakai T., Honing H., Nishioka M., Uehara Y., Takahashi M., Fujisawa N., Saji K., Seki M., Shinozaki K., Jones M.A., Smirnov N., Okada K., Wasteneys G.O.: Armadillo repeat-containing kinesins and a NIMA-related kinase are required for epidermal-cell morphogenesis in *Arabidopsis*. *Plant J.*, 2008; 53: 157–171
- [40] Sekine Y., Okada Y., Noda Y., Kondo S., Aizawa H., Takemura R., Hirokawa N.: A novel microtubule-based motor protein (KIF4) for organelle transports, whose expression is regulated developmentally. *J. Cell Biol.*, 1994; 127: 187–201
- [41] Stock M.F., Chu J., Hackney D.D.: The kinesin family member BimC contains a second microtubule binding region attached to the N terminus of the motor domain. *J. Biol. Chem.*, 2003; 278: 52315–52322
- [42] Tamura K., Nakatani K., Mitsui H., Ohashi Y., Takahashi H.: Characterization of katD, a kinesin-like protein gene specifically expressed in floral tissues of *Arabidopsis thaliana*. *Gene*, 1999; 230: 23–32
- [43] Tanenbaum M.E., Macûrek L., Janssen A., Geers E.F., Alvarez-Fernández M., Medema R.H.: Kif15 cooperates with eg5 to promote bipolar spindle assembly. *Curr. Biol.*, 2009; 19: 1703–1711



- [44] Tokai N., Fujimoto-Nishiyama A., Toyoshima Y., Yonemura S., Tsukita S., Inoue J., Yamamoto T.: Kid, a novel kinesin-like DNA binding protein, is localized to chromosomes and the mitotic spindle. *EMBO J.*, 1996; 15: 457–467
- [45] Uchiyama Y., Sakaguchi M., Terabayashi T., Inenaga T., Inoue S., Kobayashi C., Oshima N., Kiyonari H., Nakagata N., Sato Y., Sekiguchi K., Miki H., Araki E., Fujimura S., Tanaka S.S., Nishinakamura R.: Kif26b, a kinesin family gene, regulates adhesion of the embryonic kidney mesenchyme. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010; 107: 9240–9245
- [46] Venturelli E., Villa C., Fenoglio C., Clerici F., Marcone A., Benussi L., Ghidoni R., Gallone S., Scalabrini D., Cortini F., Fumagalli G., Cappa S., Binetti G., Franceschi M., Rainero I., Giordana MT., Mariani C., Bresolin N., Scarpini E., Galimberti D.: Is KIF24 a genetic risk factor for frontotemporal lobar degeneration? *Neurosci. Lett.*, 2010; 482: 240–244
- [47] Verhey K.J., Rapoport T.A.: Kinesin carries the signal. *Trends Biochem. Sci.*, 2001; 26: 545–550
- [48] Wang W., Zhu J.Q., Yu H.M., Tan F.Q., Yang W.X.: KIFC1-like motor protein associates with the cephalopod manchette and participates in sperm nuclear morphogenesis in *Octopus tankahkei*. *PLoS One*, 2010; 20: e15616
- [49] West R.R., Malmstrom T., McIntosh J.R.: Kinesins klp5+ and klp6+ are required for normal chromosome movement in mitosis. *J. Cell Sci.*, 2002; 115: 931–940
- [50] Westerholm-Parvinen A., Vernos I., Serrano L.: Kinesin subfamily UNC104 contains a FHA domain: boundaries and physicochemical characterization. *FEBS Lett.*, 2000; 486: 285–290
- [51] Xu Y., Takeda S., Nakata T., Noda Y., Tanaka Y., Hirokawa N.: Role of KIFC3 motor protein in Golgi positioning and integration. *J. Cell Biol.*, 2002; 158: 293–303
- [52] Yamazaki H., Nakata T., Okada Y., Hirokawa N.: KIF3A/B: a heterodimeric kinesin superfamily protein that works as a microtubule plus end-directed motor for membrane organelle transport. *J. Cell Biol.*, 1995; 130: 1387–1399
- [53] Yamazaki H., Nakata T., Okada Y., Hirokawa N.: Cloning and characterization of KAP3: a novel kinesin superfamily-associated protein of KIF3A/3B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996; 93: 8443–8448
- [54] Yang Z., Roberts E.A., Goldstein L.S.: Functional analysis of mouse C-terminal kinesin motor KifC2. *Mol. Cell. Biol.*, 2001; 21: 2463–2466
- [55] Yeh I.T., Lenci R.E., Qin Y., Buddavarapu K., Ligon A.H., Leteurtre E., Do Cao C., Cardot-Bauters C., Pigny P., Dahia P.L.: A germline mutation of the KIF1B $\beta$  gene on 1p36 in a family with neural and non-neural tumors. *Hum. Genet.*, 2008; 124: 279–285
- [56] Zhao C., Takita J., Tanaka Y., Setou M., Nakagawa T., Takeda S., Yang H.W., Terada S., Nakata T., Takei Y., Saito M., Tsuji S., Hayashi Y., Hirokawa N.: Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1B $\beta$ . *Cell*, 2001; 105: 587–597
- [57] Zhou R., Niwa S., Homma N., Takei Y., Hirokawa N.: KIF26A is an unconventional kinesin and regulates GDNF-Ret signaling in enteric neuronal development. *Cell*, 2009; 139: 802–813

Autorki deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.

