

Kristijan Jezernik¹

Genetski vzroki spremenjene zgradbe migetalk pri človeku

Genetically Determined Defects of Cilia in Man

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: primarna ciliarna diskinezija, Kartagenerjev sindrom, ultrastruktura migetalk, genetika

Med v zadnjem času s stališča celične biologije in genetike bolje poznana obolenja človeka spada tudi sindrom migetalkne negibljivosti. Povzročen je z genetsko določenimi okvarami migetalk ter posledično z otežkočenim transportom sluzi ter inhaliranih snovi tako iz nosne votline kakor pljuč. Disfunkcija te primarne naloge migetalk je vzrok ponavljajočim se respiratornim okužbam ter kroničnim obstruktivnim pljučnim obolenjem. Ker je za abnormalno delovanje migetalk lahko krivec marsikatera spremenjena beljakovina, ki gradi migetalk, so primarni genetski vzroki omenjenih sprememb lahko raznoliki. Kljub nekaterim novim spoznanjem o soudeležbi konkretnih genov pri razvoju primarne ciliarne diskineze je elektronskomikroskopska analiza tkiv s prizadetimi migetalkami primerna metoda za potrditev pravilne diagnoze tovrstnih obolenj. V pričujočem članku podajam pregled ultrastrukturnih in funkcijskih sprememb humanih migetalk ter doslej poznane genetske osnove navedenih abnormalnosti.

ABSTRACT

KEY WORDS: primary ciliary dyskinesia, Kartagener-Syndrome, cilia ultrastructure, genetics

Amongst the recently well known groups of human disorders is the ciliary motility syndrome. It is caused by genetically-determined defects of cilia, consequently leading to impaired transport of mucus and inhaled particles from the nasal cavity and the lung. The dysfunction of mucociliary clearance leads to recurrent respiratory infection and to chronic obstructive pulmonary disease. Many different proteins are involved in the structure of cilia therefore primary ciliary dyskinesia is a group of heterogeneous disorders of yet exactly unknown origin. Despite of it electron microscopy is in strict correlation to cilia ultrastructure and with the beating pattern. The following article is an overview of the recent knowledge in the field of cell biology and genetics.

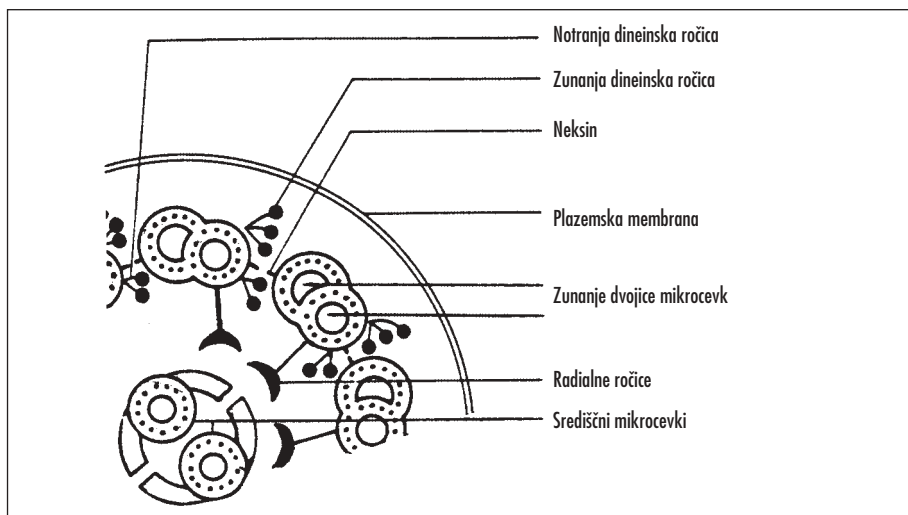
¹ Prof. dr. Kristijan Jezernik, dipl. biol., Inštitut za biologijo celice, Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Lipičeva 2, 1000 Ljubljana.

ZGRADBA IN GIBANJE MIGETALK IN BIČKOV

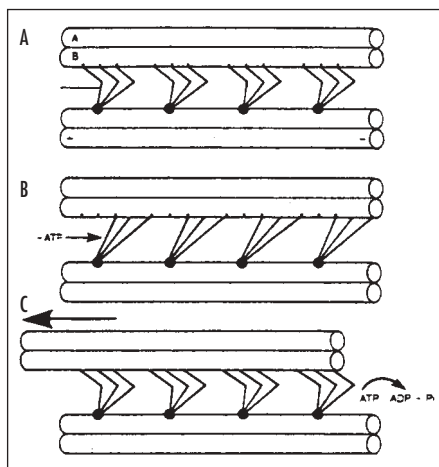
Migetalki imajo popolnoma enako organizacijo, ne glede na to, v katerih vrstah celic v telesu se nahajajo. Osnovna gradbena sestavina so mikrotubuli – mikrocevke, te pa gradijo molekule tubulina (1). Migetalko sestavlja par središčnih mikrotubulov in devet robnih dvojic mikrotubulov, ki skupaj gradijo tako imenovano aksonemo. Govorimo o značilni ureditvi mikrotubulov v migetalki, to je o vzorcu $9 \times 2 + 2$. Dvojice mikrotubulov sestojijo iz dveh, označenih kot A in B. Mikrotubul A je v prečnem prerezu zgrajen iz 13 protofilamentov, mikrotubul B pa je iz 10 protofilamentov in je nepopoln, saj deli s cevko A del stene. Robne dvojice mikrotubulov obdaja plazemska membrana. V notranjosti celice se začenja migetalka z bazalnim telesom, le-to je v osnovi brez središčnih mikrotubulov, preostale so trojice. V sredini aksoneme nameščena dva središčna mikrotubula sta med seboj povezana s prečnimi povezavami. Mikrotubul A in B sta povezana z beljakovino tektinom (2). Središčni par mikrotubulov pa je pripet z zunanjimi dvojicami preko radialnih ročic. Ker so mikrotubuli polarne strukture, imajo vedno plus $+/$ konec (konec cevke, kjer prevladuje polimerizacija tubulinskih monomerov nad depolimerizacijo) in minus $-/$ konec (konec, kjer prevladuje depolimeriza-

cija). V migetalkah so $-/$ konci mikrotubulov zasidrani v citosolu, $+/$ konci pa na krajih migetalk, ki so obrnjeni navzven iz celic (3). Na robnih dvojicah so na mikrotubulu A nameščeni gibalni proteini, imenovani dineini ali dineinske ročice. Ti proteini so v dveh različnih namestitvah, eni so usmerjeni proti plazmalemi, ki ovija aksonemo, drugi pa gledajo proti sosednjim mikrotubulom v aksonemi (slika 1).

Aksonemni dineini so gibalne beljakovine s precej večjimi glavami, kot jih poznamo v nemigetalčnih mikrotubularnih citoskeletnih strukturah v citosolu. Odgovorni so za drsenje aksonem ter s tem gibanje migetalk oziroma bičkov. Dineinske ročice sestojijo iz enojne težke verige, ki oblikujejo glavo, preko katere dinein vzpostavlja stik z mikrotubulom B. Vmesne in lahke proteinske dineinske verige pa so pripete na sosednje dvojice robnih mikrotubulov A. Tako je torej v aksonemi več (vsaj osem) različnih težkih dineinskih verig. Dineinske ročice, ki gledajo iz robnih dvojic mikrotubulov proti minus koncem sosednjih dvojic mikrotubulov, razvijejo drsne sile v aksonemi. Te sile omogočajo drsenje aksonem in s tem gibanje migetalk. Ciklus dineinskih navzkrižnih povezav zahteva energijo. Dinein je seveda ATP-aza. Vezava ATP povzroči oblikovno spremembo v zgradbi ATP-aznega dineina, kar ima za posledico sproščanje dineina iz sosednje dvojice robnih



Slika 1. Izsek iz prečnega preseka migetalka.



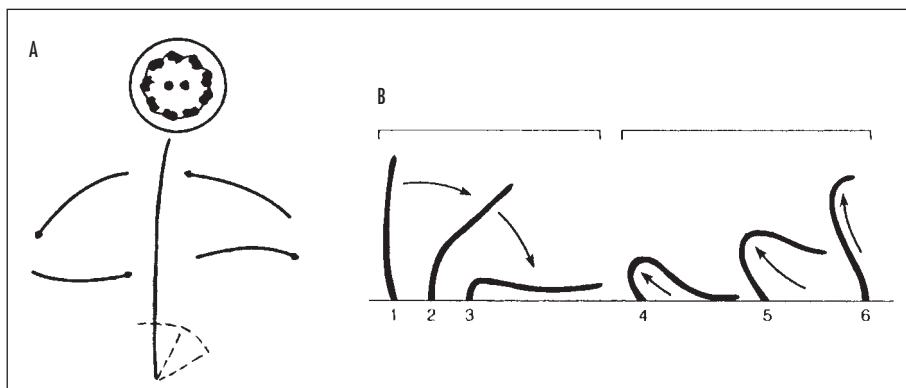
Slika 2. Gibanje dineinskih ročic ob sosednjih dvojicah mikrotubulov. Drsenje dineina ob mikrotubulih. Ciklus dineinskih navzkrižnih povezav. Vezava ATP povzroči konformacijsko spremembo v (A) zgradbi ATP-aznega dineina. (B) Vezava ATP povzroči sproščanje dineina iz sosednjega para, in sicer iz B-mikrotubula, in ponovno pripenjanje na isti mikrotubul vendar navzdol – nižje. (C) Cepitev ATP v ADP povzroči silo, zaradi katere dva mikrotubula drsita drug ob drugem. Neksin ter proteini v prečnih povezavah pa zaradi drsenja povzročijo nagib – naklon oziroma utrip migetalkle.

mikrotubulov, in sicer iz mikrotubula B, ter ponovno pripenjanje na isti mikrotubul, vendar navzdol, to je proti minus koncu.

Cepitev ATP v ADP povzroči silo, zaradi katere dva sosednja mikrotubula drsita drug ob drugem. Ker so dineinske ročice pritrjene na mikrotubula A, se premikajo vzdolž sosednjih mikrotubulov B v smeri proti bazi, to je proti minus koncem mikrotubulov (4). Drse-

nje seveda porablja energijo, kajti zaporedoma se oblikujejo križne povezave med dineinskimi ročicami in mikrotubuli B. Postopna vezava in hidroliza ATP povzroča, da se dineinske ročice zaporedoma vežejo in sproščajo iz sosednjih dvojic mikrotubulov (slika 2).

Gibanje izvira iz baze migetalk in bičkov. Premik migetalkle je v osnovi posledica aktivnega drsenja sosednjih zunanjih dvojic mikrotubulov. Pri tem nastane v migetalki na meji med predelom, ki drsi, in predelom, ki predstavlja upor (ker še ne drsi), nagib. Vedeti moramo, da je utripanje migetalk kontrolirano tako, da se spreminjajo predeli vzdolž aksoneme, kjer je dinein aktiven. Aktivirajo se krožna področja, ki opazovana s strani baze migetalkle, kažejo, da so dineinske zunanje ročice (v predelih aktivnosti) urejene v nasprotni smeri urnih kazalcev. Dinein se »sprehaja« samo v minus (–) smeri, zato se lahko istočasno giblje samo v eni polovici aksoneme, gledano s presečišča z mesta pregiba. Pregib bička je posledica aktivnosti dineinskih ročic v eni polovici preseka aksoneme in neaktivnosti v nasproti ležeči polovici aksoneme (5). Aktivno drsenje v eni polovici aksoneme povzroča ukrivitev aksoneme iz osi migetalkle, na nasprotni strani, seveda tudi s tem njen pregib v naprotno stran. Ker se aktivnost dineinskih ročic spreminja, tako v času kot prostoru vzdolž bička, je torej regulirana. To pomeni, da se aksonema lahko pregiba v obeh smereh od baze do vrha. Prav tako imajo pri gibanju pomembno vlogo tudi središčni mikrotubuli ter prečne



Slika 3. A. Gibanje aksoneme normalno sestavljene migetalkle. B. Pogled na značilni gib migetalkle od strani.

povezave med temi in robnimi. Na središčnih mikrotubulih potekajo namreč aktivni procesi fosforilacije in defosforilacije na nekaterih prisotnih strukturnih proteinih (6, 7).

Normalno zgrajene migetalk oblikujejo usklajena valovanja v eni ravnini površine migetalčnih celic. Val, ki nastane, je podoben gibanju metle od nekega začetnega mesta proti koncu in potem protiudarcu, ki je usmerjen nazaj (slika 3).

Aksonemni dinein je znatno večji in bolj kompleksno zgrajen kakor citosolni dinein, ker je soudeležjen v gibanju zelo kompleksnih struktur, kot sta migetalka in biček. Čeprav je glavna gibalna sila dinein, je za nemoteno in pravilno delovanje migetalk in bička potrebno sodelovanje še mnogih drugih proteinov, kakor so že naštet: tubulini, tektin, neksin, izvor energije ATP – molekule in še dodatni, doslej še slabo opredeljene beljakovine v povezavi med zunanjimi in središčnimi mikrotubuli, proteini okrog središčnih mikrotubulov, kakor tudi beljakovine v sami plazemski membrani migetalk. Zato je razumljivo, da je negibljivost migetalk in bičkov lahko posledica mutacije gena ne samo za dinein, ampak tudi še genov naštetih beljakovin.

SINDROM NEGIBLJIVIH MIGETALK IN PRIMARNA CILIARNA DISKINEZIJA

Kartagenerjev sindrom in molekularna zgradba migetalk

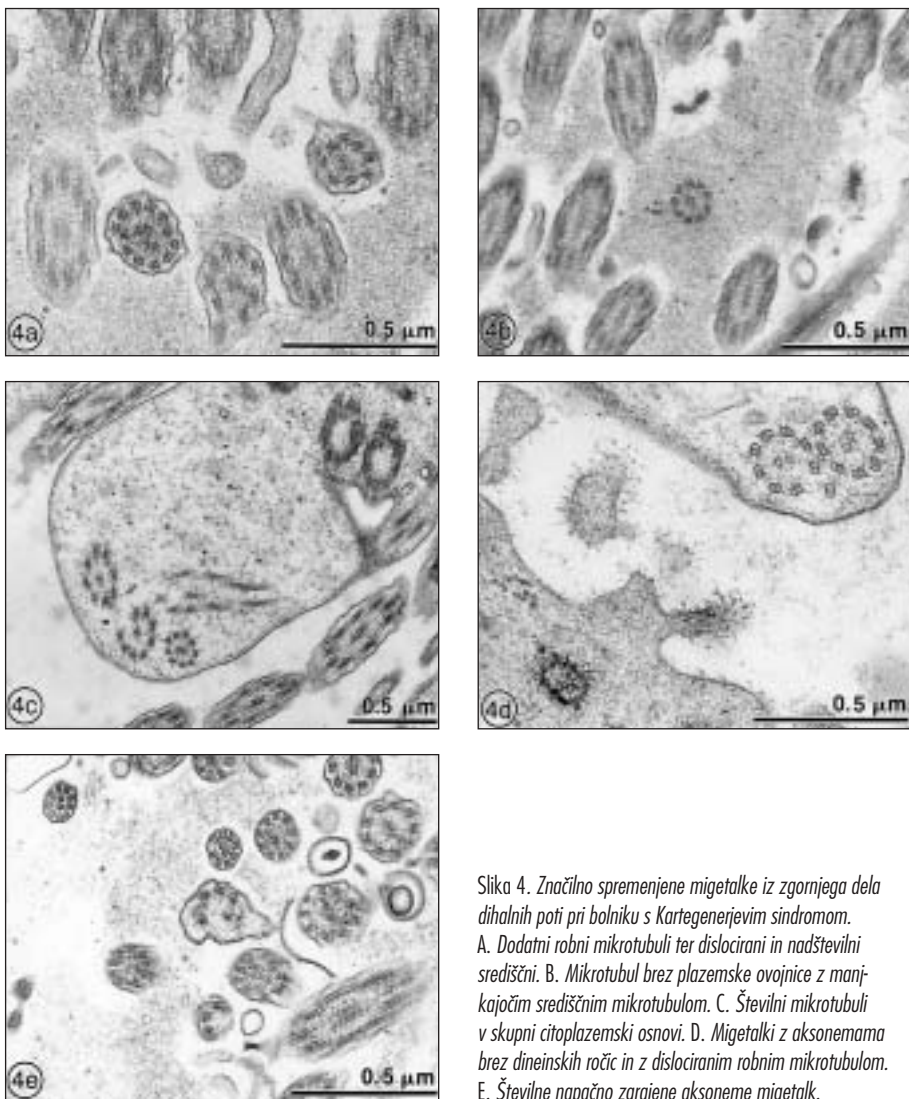
Sindrom negibljivih migetalk, ki se odraža kot primarna ciliarna diskinezija (PCD), je skupina heterogenih, do nedavna, gledano s stališča genetike, precej slabo poznanih obolenj. Fenotipsko jo označujejo aksonemne nepravilnosti v migetalkah dihalnega aparata in v repu spermijev. Napaka migetalk se značilno odraža s kroničnimi respiratornimi obolenji – bronhiektazije in sinusitisi, vendar je spekter kliničnih stanj kaj heterogen. Ker so prizadeti v zgradbi tudi bički spermijev se pojavlja tudi neplodnost moških in redko celo ženski (8, 9). Neplodnost moških je v tem primeru seveda posledica nepravilne zgradbe aksonem v repih spermijev. Zaradi motenj v zgradbi migetalčnega aparata in posledično ciliarne

disfunkcije je bistveno zmanjšana naloga, to je čiščenje sluznice oziroma transporta sluzi in vdihanih partiklov v obeh smereh, tako iz nosne votline kakor iz pljuč. Zato imajo osebe s PCD zmanjšano zmožnost transporta mukusa tako v nosni votlini kakor tudi v dihalnih epitelijskih (10). Disfunkcija mukociliarnega obrambnega mehanizma zato vodi do pogostih ponavljajočih se respiratornih okužb in je vzrok za kronične obstruktivne pljučne bolezni (11, 12).

V okviru obolenj PCD je sindrom, imenovan Kartagenerjev, s stališča ultrastrukturnih sprememb in genetike še najbolj definirano in poznano obolenje. Kartagenerjev sindrom lahko pojmujejo kot sindrom negibljivih migetalk ali tudi kot primarno ciliarno diskinezijo. Ker delitev v omenjeni dve kategoriji ni popolnoma določena, se v literaturi uporabljata obe možnosti. V primeru omenjenega sindroma poznamo namreč tudi primere, ko se pojavljajo normalno zgrajene migetalk, prav tako pa poznamo abnormalno zgrajene migetalk pri zdravih ljudeh. V novjšem času pa se vendar ugotavlja, da gre v primeru Kartagenerjevega sindroma za napačno zgrajene migetalk v velikem odstotku (13). Le-te so posledica pomanjkanja dineinskih ročic v migetalkah, nameščenih v dihalnih poteh. Navkljub osnovni napaki, to je odsotnosti dineinskih ročic, so bile opisane tudi mnoge povsem drugačne abnormalnosti ciliarnega aparata. Najpogostejše spremembe migetalk pri bolnikih s Kartagenerjevim sindromom se odražajo v širokem spektru napačno zgrajenih mikrotubulov, v odsotnosti migetalk nasploh, odsotnosti dineinskih ročic ali v pojavu sestavljenih migetalk in drugem (14–6).

Opazujemo zlasti naslednje vrste napačno zgrajenih aksonem v migetalki: migetalk z dodatnimi zunanjimi mikrotubuli, z manjkajočimi robnimi mikrotubuli, s translociranimi robnimi mikrotubuli, multiple migetalk, z dodatnimi središčnimi mikrotubuli, z manjkajočima središčnima mikrotubuloma, migetalk brez dineinskih ročic, migetalk z enojnimi robnimi mikrotubuli in migetalk brez radialnih ročic (slika 4).

V nenormalno sestavljenih migetalkah zaradi drugačne organizacije aksonem je gibanje zelo drugačno. Predvsem se pojavljata dve vrsti valov, in sicer kroženje (rotacija)



Slika 4. Značilno spremenjene migetalka iz zgornjega dela dihalnih poti pri bolniku s Kartagenerjevim sindromom. A. Dodatni robni mikrotubuli ter dislocirani in nadštevilni središčni. B. Mikrotubul brez plazemske ovojnice z manjkajočim središčnim mikrotubulom. C. Številni mikrotubuli v skupni citoplazemski osnovi. D. Migetalki z aksonemama brez dineinskih ročic in z dislociranim robnim mikrotubulom. E. Številne napačno zgrajene aksoneme migetalk.

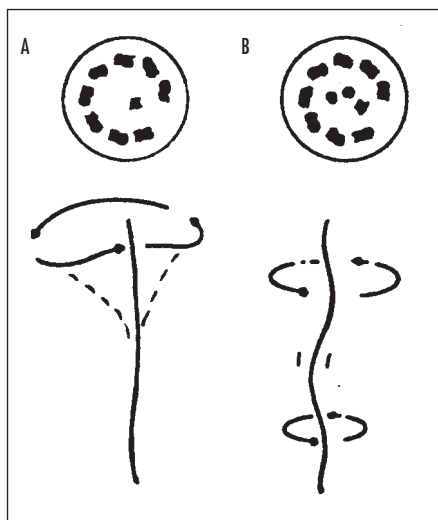
ter nihanja (vibracija) (slika 5). V nobenem primeru pa take migetalka ne kažejo znakov metahronega gibanja. Posledica le-tega je že omenjena zmanjšana učinkovitost samoočiščevanja epitelijskih površin in zastajanje celičnih izločkov in tujkov v epiteliziranih notranjetelesnih votlinah (17).

O GENETIKI PRIMARNE CILIARNE DISKINEZIJE

Doslej so bile narejene nekatere študije, ki dokazujejo značilne spremembe v zgradbi

migetalčnega aparata, kakor tudi v zmanjšani gibalni funkciji kot posledici omenjenih sprememb. V novejšem času se pojavljajo tudi podatki o lokalizaciji genov, ki so odgovorni za sindrom PCD.

Primarna ciliarna diskinezija in v okviru te Kartagenerjev sindrom je dedno pogojeno obolenje. Ponavadi se deduje avtosomno recesivno z nepopolno penetranco (18). Ker je glavna napaka v zgradbi migetalk, seveda iščejo geni, ki sodelujejo pri zgradbi in delovanju migetalk in bičkov, zlasti pomemben je gen za dinein. Kljub temu še ne poznamo



Slika 5. A. Gibanje migetke z enim manjkajočim in preostalim dislociranim središčnim mikrotubulom.

B. Gibanje migetke z dodatnim središčnim mikrotubulom.

čisto natančno vseh genov, ki naj bi povzročali sindrom negibljivih migetalk. Vedeti moramo, da nenormalnosti v različnih delih migetalk (tako na primer v dineinskih ročicah, radialnih povezavah, neksinih itd.) lahko pripeljejo do omenjenega sindroma. Pred kratkim je bil izoliran gen, ki je vključen v PCD pri morskem ježku *Chlamidomonas reinhardtii* (19). Izkazalo se je, da različni t. i. negibljivi sevi pri tem organizmu izražajo ultrastrukturne napake, ki so zelo podobne tistim, o katerih poročajo pri bolnikih s primarno ciliarno diskinezijo (20). Po vsej verjetnosti gre za evolucijsko konzervativnost genov, ki kodirajo aksonemne beljakovine. Tako je bil nedavno pri človeku odkrit gen, označen kot DNAI1 soroden IC78 genu pri *Chlamidomonas reinhardtii*. Gen določa dineinsko verigo in njegova mutacija povzroča odsotnost zunanjih dineinskih ročic, prav to, kar je poglavitna značilnost PCD. Ta gen, nameščen na lokusu 9p21-p13, se močno izraža v sapnicah in v modih. Sestavlja ga 20 eksonov in kodirajo 699 aminokislin dolgo beljakovino (21). Potrjeno je bilo, da so v primerih mutacij DNAI1 zaporedja pri bolnikih s PCD prisotne negibljive migetke v dihalnih zaradi odsotnosti zunanje dineinske ročice. Mutacije so izražene predvsem zaradi manjših insercij nukleotidov v 95. kodonu omenjenega gena (22).

Prav tako danes vemo, da ni nobene vezanosti med zaporedjem DNAI1 in sorodnimi PCD-fenotipi, kar nesporno dokazuje heterogenost omenjenega lokusa (21). To tudi pomeni, da v razvoju aksoneme pri človeku nedvomno sodelujejo še drugi geni, ki prispevajo k sorodnim razvojnim defektom in sindromom. PCD-obolenja se pogosto pojavljajo v povezavi z mutacijami genov za HLA I, pa tudi v povezavi z obolenjem retinitis pigmentosa, ki je X-vezano. Poznana so tudi avtosomna dominantna dedovanja (23). Pomembno je spoznanje, da se humani kongenitalni sindromi, kakršen je Kartagenerjev sindrom, izražajo podobno tudi v primeru mutacij gena hfh-4 pri miših. Omenjeni gen je pri glodalcih nedvomno odgovoren za določitev levo-desne asimetrije in za razvoj migetalčnih celic (24). Pojav sintenije in homologije z geni pri glodalcih naj bi dokazoval, da je v primeru Kartagenerjevega sindroma gen pri človeku lokaliziran na 14. kromosomu. Obstajajo tudi dokazi, da se omenjeni sindrom odraža tudi v obsežnih preureditvah kromosoma 7 (25).

Ker poznamo tako recesivno izražanja PCD-obolenja in v nekaterih primerih tudi dominantno, to lahko pomeni, da gre za več različnih mutacij proteinov, ki so vključeni v zgradbo migetalk. To bi lahko bil tudi vzrok za precejšnjo heterogenost v načinu dedovanja opisanih obolenj (avtosomno dominantno ali recesivno in celo spolno X-vezano dedovanje). Gotovo je to tudi osnovni vzrok velike fenotipične heterogenosti v zgradbi migetalk in bičkov pri bolnikih s PCD-sindromom. Omeniti velja še dejstvo, da se Kartagenerjev sindrom pojavlja pogosteje z določeno etnično pripadnostjo narodov, zlasti pogost je v plemenih severne Afrike in v kavkazijski populaciji.

Predvideva se, da je incidenca sindroma negibljivih migetalk med 1 primer na 15.000 do 30.000 oseb v populaciji. Iz tega sledi, da naj bi bila frekvenca heterozigotov med enim na 60 do 80 ljudi. Če pa upoštevamo tudi genetično heterogenost, je po vsej verjetnosti genska frekvenca višja.

SKLEP

Primarna ciliarna diskinezija in v okviru tega Kartagenerjev sindrom predstavlja učni pri-

mer, kjer se celična in molekularna biologija ter genetika tesno prepletajo in dopolnjujejo. Kljub genski heterogenosti mutantnih fenotipov, ki je rezultat inaktivacije različnih genov za proteine v aksonemi, je osnovni odgovor v bistvu enozvočen, to je spremenjena zgradba in delovanje migetalk. Tako je mogoče omenjena obolenja analizirati na nivoju celične ultrastrukture in v prihodnje seveda tudi na nivoju gena. Prav gotovo se s tem postavlja vprašanje, katera vrsta analize je oziroma bo primernejša. Če razmišljamo z gledišča fenotipa, ki je enovit, ima ultra-

strukturno ugotavljanje napak določeno prednost pred genetsko analizo. Slednja, torej genetska analiza, bo seveda zahtevala preiskovanje več v PCD-fenotip vključenih potencialnih genov kandidatov. Seveda ne gre pozabiti finačne plati obeh vrst preiskav. Tudi ta bo v prihodnosti še kako pomembna.

ZAHVALA

Doc. dr. Borutu Peterlinu se zahvaljujem za koristne sugestije ob pisanju članka.

LITERATURA

1. Sullivan KF. Structure and utilization of tubulin isotypes. *Annu Rev Cell Biol* 1988; 4: 687-91.
2. Olmsted JB. Microtubule - associated proteins. *Annu Rev Cell Biol* 1986; 2: 421-8.
3. Dutcher SK. Flagellar assembly in two hundred and fifty easy-to-follow steps. *Trends Genet* 1995; 11: 398-404.
4. Johnson KA. Pathway of microtubule dynein ATPase and structure of the dynein: a comparison with actomyosin. *Annu Rev Biophys Chem* 1985; 14: 161-*
5. Holwill ME, Satir P. A physical model of microtubule sliding in ciliary axonemes. *Biophys J* 1990; 58: 905-17.
6. Satir P. How cilia move. *Sci Amer* 1974; 213: 44-6.
7. Warner FD, Mitchell DR. Dynein, the mechano-chemical coupling adenosine triphosphate of microtubule-based sliding filament mechanism. *Internat Rev Cytol* 1980; 66: 1-5.
8. Pedersen H, Rebbe H. Absence of arms in the axoneme of immotile human spermatozoa. *Biol Reprod* 1975; 12: 541-44.
9. Eliasson R, Mossberg B, Camner P, Afzelius BA. The immotile-cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiology in chronic airway infections and male sterility. *N Engl J Med* 1977; 297: 1-16.
10. Afzelius BA, Camner P, Mossberg B. Acquired ciliary defects compared to those seen in the immotile-cilia syndrome. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (127): 5-10.
11. Howell JT, Schoecket S, Goldman AS. Ultrastructural defects of respiratory tract cilia associated with chronic infections. *Arch Pathol Lab Med* 1980; 104: 52-55.
12. Turner JA, Corkey CWB, Lee JYC et al. Clinical expressions of the immotile cilia syndrome. *Pediatrics* 1981; 67: 805-10.
13. Marszalek A, Pawelek T, Witt M, Pawlik J, Blotna-Filipiak, Biczysko W. The Kartagener syndrome-an electron microscopic studies of biopsed mucosa. *Rocznik Akad Med W Białymstok* 1997; 42 (2): 12-14.
14. Fox B, Bull TB, Oliver TN. The distribution and assessment of electron-microscopic abnormalities of human cilia. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (127): 11-18.
15. Nielsen MH, Pedersen M, Christensen B, Mygind N. Blind quantitative electron microscopy of cilia from patients with primary ciliary dyskinesia and from normal subjects. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (127): 19-30.
16. Mouwafak M, Al-Rawi, Edelstein DR, Erlandson RA. Changes in nasal epithelium in patients with severe chronic sinusitis: A Clinicopathologic and Electron Microscopic Study. *The Laryngoscope* 1998; 108: 1816-23.
17. Rossman CM, Lee RMKW, Forrest JB, Newhouse MT. Nasal ciliary ultrastructure and function in patients with primary ciliary dyskinesia compared with that in normal subjects and in subjects with various respiratory diseases. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 161-67.
18. Gorham GW, Merselis JG. Kartagener's triad: a family study. *Bull Johns Hosp* 1959; 104: 11-16.
19. Goossens M, Amselem S, Duriez B. Loss-of-function mutations in a human gene related to Chlamydomonas reinhardtii dynein IC78 result in primary ciliary dyskinesia. *Am J Human Gen* 1999; 65, 6: 1508-19.
20. Wilkerson CG, King SM, Koutoulis A, Pazou GJ, Witman GB. The 78,000 M(r) intermediate chain of Chlamydomonas outer arm dynein is a WD-repeat protein required for arm assembly. *J Cell Biol* 1995; 129: 169-78.
21. Pennarun G, Escudier E, Chapelin C, Bridoux AM, Cacheux V, Roger G, Clement A, Witt M, Wang YF, Wang S, Sun Ce, Pawlik J, Rutkiewicz E, Zebrak J, Diehl SR. Exclusion of chromosome 7 for Kartagener syndrome but suggestion of linkage in families with other forms of primary ciliary dyskinesia. *Am J Human Gen* 1999; 64,1: 313-8.
22. Chapelin C, Amselem S, Jean - Pierre M, Duirez B, Coste A, Lesprit E, Janaud JC. Genetic analysis of primary ciliary dyskinesia in 6 multiplex families. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155: A504.
23. Narayan D, Krishnan SN, Upender M, Ravikumar TS, Mahoney MJ, Dolan TF, Teebi AS, Haddad GG. Unusual inheritance of primary ciliary dyskinesia (Kartagener's syndrome). *J Med Genet* 1994; 31: 493-96.

24. Chen J, Knowles HJ, Hebert JL, Hackett BP. Mutation of the mouse hepatocyte nuclear factor/forkhead homologue 4 gene results in an absence of cilia and random left-right asymmetry. *J Clin Invest* 1998; 102,6: 1077–82.
25. Pan Y, McCaskill CD, Thompson KH, Casey B, Shaffer LG, Craigen WJ. Paternal isodisomy of chromosome 7 associated with complete situs inversus and immotile cilia (Letter). *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1551–55.

Prispelo 1. 11. 2000