

初级纤毛与 Wnt 信号通路相关性研究进展

张蔓丽, 卢彦平, 李亚里

中国人民解放军总医院妇产科, 北京 100853

摘要: 初级纤毛是一类以微管为基础结构的细胞器, 其来源于细胞的母中心粒, 锚定在细胞膜并如“天线”般突出细胞表面。作为细胞感受器, 初级纤毛从环境中接受各种信号, 传导至细胞内引起细胞反应。近期的研究表明, 初级纤毛对与胚胎发育密切相关的 Wnt 信号通路的传导起重要作用。纤毛的损害可造成 Wnt 信号通路的异常, 并引起胚胎中多类脏器一系列的病理改变, 导致初级纤毛相关疾病的发生。文章主要阐述了初级纤毛与 Wnt/ β -catenin、Wnt/PCP 通路及初级纤毛相关疾病之间的关系, 并对初级纤毛相关疾病的治疗进行了初步探讨。对初级纤毛与 Wnt 信号通路关系的深入研究将有助于人们对该类疾病的进一步诊断和治疗。

关键词: 初级纤毛; Wnt 信号通路; 初级纤毛相关疾病

Correlation between primary cilium and Wnt signaling pathway

Manli Zhang, Yanping Lu, Yali Li

Department of Gynaecology and Obstetrics, The PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Primary cilium is a microtubule-based organelle, which develops from the mother centriole of the centrosome. It is an antenna-like structure that anchors at the cell membrane, protruding from the cell surface. Primary cilium acts as a sensory organelle that receives different kinds of signals from the environment and transmits signals to cells to elicit cellular responses. Recent studies have revealed that primary cilium play an important role in transmitting Wnt signaling, which is critical for embryonic development. Dysfunction of primary cilium deregulates Wnt signaling, causing a series of pathological changes in different organs of the embryo, resulting in ciliopathies. In this review, we summarize correlation among primary cilium, Wnt/ β -catenin signaling, Wnt/PCP signaling and ciliopathies. Current therapies in ciliopathies are also discussed. Highlights on these researches will encourage the development of Wnt-associated diagnostic tools and therapy for ciliopathies.

Keywords: primary cilium; Wnt signaling; ciliopathies

100 多年以来, 细胞表面微小的纤毛曾被认为是无用退化的细胞器。然而随着对纤毛超微结构和

功能的认识, 人们发现纤毛借助信号通路在人类的胚胎发育、疾病发生中发挥着举足轻重的作用。Wnt

收稿日期: 2014-07-28; 修回日期: 2014-12-05

基金项目: 解放军总医院科研扶持基金项目资助

作者简介: 张蔓丽, 博士研究生, 主治医师, 研究方向: 遗传疾病的分子诊断及产前诊断。E-mail: zhangmanli1982@126.com

通讯作者: 卢彦平, 博士, 副教授, 主任医师, 研究方向: 遗传疾病的分子诊断及产前诊断。E-mail: luyip301@163.com

李亚里, 教授, 博士生导师, 主任医师, 研究方向: 产前诊断及子宫内膜异位症发病机理。E-mail: li_yali@hotmail.com

DOI: 10.16288/j.ycz.14-252

网络出版时间: 2015-1-5 10:51:23

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20150105.1051.002.html>

信号通路是参与胚胎及器官发育的主要信号传导途径之一。纤毛可以通过对 Wnt 信号通路的调控发挥“小而强大”的作用,纤毛结构与 Wnt 信号通路的损害与纤毛相关疾病的发生相关。本文对纤毛、初级纤毛相关疾病及 Wnt 信号通路相关领域的研究进展进行了综述。

1 纤毛的结构和功能

1.1 纤毛的分类与结构

纤毛是一种突出于细胞表面的特殊结构。脊椎动物成体中几乎所有类型的细胞表面都具有纤毛^[1],纤毛也广泛存在于各种处于发育阶段的动物胚胎细胞以及体外培养的哺乳动物细胞中^[2~4]。根据其结构和运动能力,纤毛分为运动纤毛及初级纤毛(即静纤毛、不动纤毛)。目前,人体中共发现 4 类纤毛结构^[5]。典型的运动纤毛由 9 组外周微管和 1 对中央微管构成(即 9+2 结构)。每个细胞可有多根运动纤毛,执行细胞的运动功能,如黏液的运输、精子细胞和卵细胞的移动等。初级纤毛主要为感觉纤毛,分布于视觉、嗅觉和听觉细胞等。典型的初级纤毛由 9 对外周微管构成,无中央微管(即 9+0 结构),每个细胞仅有一根初级纤毛^[5~8]。以(9+0)初级纤毛为例,其结构从顶端向下分为:毛顶部、纤毛膜、轴丝部、转化区和基体。基体向下以根毛延伸至细胞内部,有些位于高尔基体附近,起锚定作用,向上以基足包埋微管末端,起固定微管作用^[7~9]。

1.2 纤毛的组装与解聚

纤毛的形成始于基体。首先,母中心粒(成熟中心粒)转化为基体,然后自基体组装轴丝。根据细胞类型不同,纤毛组装方式分为 2 种:在上皮细胞(如肺、肾脏),基体先定位并锚定于细胞膜,从膜顶端开始组装纤毛,延伸向细胞外;而在间充质细胞、成纤维细胞及神经元前体细胞中,高尔基体来源的囊泡先接触母中心粒远端附属,随后形成囊泡与之不断融合形成纤毛膜,同时伴随轴丝产生^[7]。这一组装过程开始于细胞周期 G₁ 期^[9]。

纤毛本身缺乏其组装、维持和分解所需蛋白的合成系统,故需要通过鞭毛内运输系统从细胞内转运所需物质,这是一个由鞭毛内运输蛋白(Intraflagellar transport, IFT)介导的沿微管运行的双向物质

运输系统。一方面 IFT 颗粒复合体-B(包括 IFT-88、IFT-172 等 13 个 IFT 蛋白)负责蛋白从细胞内至纤毛的顺向运输,而另一方面 IFT-A(有 6 个 IFT 蛋白)则负责纤毛至细胞内的逆向运输,即 IFT-B 复合体携带轴丝生长物质至纤毛顶端,IFT-A 复合体将传回物质及信号传导成分转至细胞内。驱动蛋白-II 家族(脊椎动物中为驱动蛋白家族蛋白 3a(Kinesin family member 3a, Kif3a)/Kif3b/非动力亚单位 KAP 复合体)和动力马达蛋白作为分子动力参与这一过程,两者分别介导 IFT-B 和 IFT-A。基体和纤毛顶端也参与协调 IFT 颗粒运输过程,并控制轴丝的装配、延长和解聚,从而调节纤毛的生长、稳定及重吸收的过程。阻断驱动蛋白 II 或 IFT 中任何一个蛋白,会导致初级纤毛异常,出现多种发育和细胞信号缺陷,形成纤毛相关疾病^[10~12]。

纤毛的分解则可能由一个定位于中心体的蛋白激酶——极光激酶 A(Aurora A)发起。研究表明,组蛋白去乙酰化酶 6(Histone deacetylase, HDAC6)、Pitchfork 蛋白(Pifo)、驱动蛋白 Kinesin-13、驱动蛋白家族成员 Kif19A 等均参与了纤毛分解过程,具体机制仍需进一步研究^[7]。

1.3 纤毛的功能

纤毛曾被认为是哺乳动物进化过程中退化的细胞器。然而研究显示,初级纤毛膜表面存在大量的纤毛特有受体及离子通道,如血小板源性的生长因子受体(Platelet derived growth factor receptor alpha, PDGFR- α)、生长抑素受体、5-羟色胺受体、多囊蛋白(Polycystin, PC)PC1 和 PC2 及 Hedgehog(Hh)、Wnt 信号通路的组成部件等^[13],因此初级纤毛主要被认为是一种感受器^[14],感知光、机械能、渗透压、温度及激素等^[15]。脊椎动物的嗅觉及光感受器均由初级纤毛生成。在肾脏、肝脏、胰腺、输卵管等细胞中,初级纤毛如同“天线”传导外界环境信号至细胞内,调节胚胎发育及组织的内稳态^[13, 14]。一系列的证据表明,初级纤毛也参与了细胞周期的调控,因此缺陷的初级纤毛可能与癌症相关^[16, 17]。此外,初级纤毛还参与指导细胞增殖分化、细胞极性及神经生长、神经管发育、骨骼发育、胚胎干细胞发育等^[15, 18~20]。由于这些作用的发生均依赖纤毛上信号传导通路的存在,说明初级纤毛在信号传导(如 Hh、

Wnt 信号通路及钙信号、PDGFR α 信号传导等)方面发挥着关键作用,从而参与人体众多组织和器官的发育及正常生理活动。

2 初级纤毛与 Wnt 信号通路关系

目前,研究初级纤毛的功能主要集中在 2 条通路,即 Hh 和 Wnt 信号通路。对 Hh 信号通路的研究较为广泛,其在初级纤毛信号传导具有重要作用。但对于 Wnt 通路的作用尚有争议。Wnt 信号通路至少有 3 种,包括经典的 Wnt/ β -catenin 通路、Wnt/PCP 通路(Planar cell polarity pathway)、Wnt/钙离子(Wnt/ Ca^{2+})通路,其中经典的 Wnt/ β -catenin 和 Wnt/PCP 通路和初级纤毛的关系尤为重要。研究表明,经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路和初级纤毛有密切联系。(1)Wnt/ β -catenin 信号通路中的重要成分糖原合成酶激酶-3 β (Glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)和结肠腺瘤样息肉病蛋白(Adenomatous polyposis coli, APC)都定位于初级纤毛上^[21,22]。对衣藻(*Chlamydomonas*)鞭毛的研究指出,GSK-3 β 可使微管相关蛋白 tau 磷酸化,从而降低微管形成的稳定性,同时也影响纤毛的顺向运输。抑制 GSK3 会导致莱茵衣藻(*Chlamydomonas reinhardtii*)鞭毛变长,从而提示 GSK3 对鞭毛的组装和维持有一定的调节作用^[21]; (2)纤毛可以负调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,因此提示纤毛的异常会导致 Wnt/ β -catenin 通路的激活。多种动物、细胞模型验证了这一点。如在 Orpk 小鼠(多囊肾小鼠模型)胰腺扩张的腺管及囊肿中,细胞浆的 β -catenin 水平升高,T 细胞因子/淋巴增强因子(T-cell factor/lymphoid enhancing factor, TCF/LEF)表达增加^[23],而纤毛数量和长度都明显下降,这表明在胰腺中初级纤毛参与了 Wnt 信号通路的调节;将小鼠 *Ift88* 基因突变后,其关节生长板的软骨细胞不仅出现初级纤毛减少,细胞核内的 β -catenin 在转录水平明显升高^[24]。Kevin 等^[22]在破坏了纤毛形成的小鼠胚胎、原代成纤维细胞和胚胎干细胞中均检测到 Wnt 通路的上调。他们同时敲除了 HEK293 细胞中与纤毛组装相关的驱动蛋白 Kif3a,发现在没有外源 Wnt 刺激因子情况下 HEK293 细胞中 Wnt 通路处于激活状态;(3)研究发现初级纤毛能够使 β -catenin 定位于基体中,并限制其入核过程,从而抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路^[25]。还有报道称利用 shRNA

技术敲除 HEK293T 细胞的巴-比二氏综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS)蛋白 4 或 6 基因,会增强 Wnt3a 刺激下 TCF/LEF1 活性^[26]。然而也存在争论:有学者发现在缺失纤毛的动物模型中 Wnt/ β -catenin 信号通路不受影响^[27,28]。经典 Wnt/ β -catenin 通路和初级纤毛之间的关系究竟如何,值得进一步探究。

与经典 Wnt/ β -catenin 信号通路相反,PCP 通路在纤毛相关疾病中被认为是下调的。PCP 通路相关基因有助于细胞表面肌动蛋白 actin 的富集,后者为中心体/基体的细胞膜锚定功能所必需。在非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)模型中,破坏 PCP 相关基因 *Interned* 和 *Fuzzy* 可导致肌动蛋白和纤毛形成能力的丧失^[29]。研究发现,PCP 通路相关蛋白 Inversin(即 NPHP2)、Diversin、Vangl-2、Fat4 也位于初级纤毛或基体上^[30-33]。Simons 等^[34]、Schwarz-Romond 等^[35]认为 Inversin (NPHP2)和 Diversin 均可担当经典和非经典 Wnt 通路之间分子转换开关的角色,前者通过靶向性降低细胞质中的蓬乱蛋白(Dishevelled, Dvl/Dsh),后者通过刺激 JNK 信号通路,两者均可抑制经典 Wnt/ β -catenin 信号通路。Inversin 是 PCP 通路的关键调控蛋白,Inversin 基因突变将导致肾囊肿的形成,与纤毛缺失造成的表型类似^[36]。而 Inversin 基因敲除的斑马鱼(*Danio rerio*)会形成肾囊肿,在给予补充 Diversin 后可以对抗这一现象^[35]。在非洲爪蟾多纤毛皮肤细胞中过表达 Diversin RNA 将会破坏纤毛基体极性;而敲除内源性 Diversin 的细胞中,基体的结构异常,极性破坏,细胞纤毛变短或丧失^[33]。关于初级纤毛对 Wnt 信号通路各个分支如何作用?在信号通路中是对哪些关键调控蛋白产生影响?这些作用又是在细胞膜上、胞内、细胞核哪一部位发生的?Wnt/ β -catenin 与 PCP 信号通路之间究竟如何关联?这些疑问均未得到确切的释疑,有必要对此进一步研究。

3 初级纤毛、纤毛相关疾病与 Wnt 信号通路

现已确认初级纤毛和 Wnt 信号通路成分缺失或异常与多种人类疾病有关。有学者将人体先天性基因突变造成初级纤毛结构及功能破坏导致的多种疾病,统称为初级纤毛相关疾病(Ciliopathies)^[37,38]。这类疾病涉及人体多种器官,如肾脏、脑部、四肢、

眼部、耳、肝脏、骨骼等,其表型包括多囊肾、肝胆疾病、多指/趾、胼胝体缺失、认知障碍、视网膜退化、后颅窝缺陷、骨骼异常、肥胖等^[39]。

初级纤毛相关疾病包括:巴-比二氏综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS),青少年型消耗性肾病(Nephronophthisis, NPHP), Senior-Löken 综合征(SLNS), Alström 综合征(ALMS), 麦克尔综合征(Meckel-Gruber syndrome, MKS), Joubert 综合征(JBTS), 1 型口面指综合征(Oral-facial-digital syndrome, OFD1), 埃利伟氏综合征(Ellis-van Creveld syndrome, EVC)及先天性利伯氏黑矇(Leber congenital amaurosis, LCA)和多囊肾病(Polycystic kidney disease, PKD)等。随着对初级纤毛的认识,这一疾病的种类还在不断扩增。目前,本文作者统计出的与上述疾病相关基因达 115 种,这些基因的蛋白产物定位于纤毛上,与初级纤毛相关疾病及 Wnt 信号通路密切相关。比如:与多囊肾相关的基因蛋白产物 PKD1 和 PKD2 位于人和小鼠的肾脏初级纤毛上^[40, 41],而初级纤毛相关基因发生突变的小鼠身上纤毛功能异常,过度表达活性 β -catenin,并出现多囊肾症状^[42, 43]; Wnt/PCP 通路改变与 BBS 基因——*BBI*、*BBS4* 或 *BBS6* 突变造成的小鼠之间表型颇为相似^[44];与 IFT 及纤毛组装相关基因 *Ift88* 变异的小鼠细胞纤毛变短,并出现一系列发育缺陷。*Ift88* 变异的小鼠细胞核中探测到强烈的 β -catenin 信号,而 Wnt 通路的靶基因 *Axin2* 和 *LEF1* 表达显著上调^[45, 24]; *MKS1* 基因和 *MKS3* 基因分别编码纤毛蛋白 MKS1 和 meckelin (MKS3),这两个基因的突变可以导致纤毛及中心体缺陷,参与神经管等多器官发育障碍发生,从而导致 MKS 综合征^[46],而在 MKS3 裸鼠模型肾脏组织中经典 Wnt 通路处于激活状态^[47]。

然而初级纤毛相关疾病错综复杂,各种疾病的基因、表型互相重叠、交织,同一基因不同位点突变可以出现不同疾病,而不同的疾病可以有多种表型重叠。比如 *RPGRIPL1* 基因突变可以导致 MKS 或 JBTS^[48]。MKS、BBS 和 NPHP 都可以有肾脏、肝脏、多趾/指畸形等相同器官病理改变。这表明初级纤毛相关疾病是一类由潜在突变基因的类型、数量、位置而调控的疾病谱。由于基因改变诱发纤毛结构改变而造成初级纤毛相关疾病,或是初级纤毛仅依赖一条或几条通路而发挥作用,似乎不足以完全解释这种复杂性。或许纤毛的缺陷只是细胞内各种机制

网络作用失调的表现之一^[49]。另有研究显示,纤毛 Ift 蛋白不仅定位于基体,还可以定位于高尔基体附属器上^[50]。这一现象扩大了人们对纤毛及纤毛相关疾病的认识,有助于对发病机理的深层次理解。

4 治疗及展望

很多初级纤毛相关疾病具致死性,其表型在胚胎期就可以出现,轻度的如 BBS 或 NPHP 中的一些类型的孩子可以存活,但生活质量差,往往早夭。目前对初级纤毛相关疾病尚无可靠而确切的治疗方法。

利用药物抑制环磷酸腺苷(Cyclic adenosine monophosphate, cAMP)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)来降低细胞增殖及细胞内液体分泌,延缓了 PKD 的进展^[51, 52]。在 *BBS12* 敲除小鼠模型上使用丙戊酸、胍那苄和半胱天冬酶 12 抑制剂复合物可以维持其光感受能力^[53]。药物治疗的靶点多与信号通路相关,鉴于纤毛相关疾病与多种信号通路之间的密切关系,将来或可选择影响信号通路的药物来达到改善初级纤毛相关疾病症状的目的。

基因治疗带来了希望。目前主要是利用基因递送去对抗因目的基因失效产生的初级纤毛相关疾病。第一例基因治疗的活体案例是在 ORPK 小鼠上实施的。这种小鼠的 *IFT88* 基因变异造成鼻腔嗅觉感觉神经元的纤毛异常,因此嗅觉丧失。将构建有 *IFT88* 基因的腺病毒载体连续感染小鼠,发现其嗅觉部分恢复,从而证明了基因治疗的可行性^[54]。

然而药物和基因治疗仍处于探索阶段,治疗具有不确切性。考虑到初级纤毛相关疾病中不少病例属于单基因病,因此利用植入前遗传学诊断(Preimplantation genetic diagnosis, PGD)可规避具有致病基因的受精卵。本院曾收治一对连续 4 次妊娠 Meckel 综合征胎儿的夫妇,发现了其致病基因 *TMEM67* 的纯合突变 c.1645C>T,2012 年 3 月通过 PGD 技术帮助这对夫妇顺利产下了一健康男婴,这是目前发表的第一篇关于 Meckel 综合征的植入前基因诊断的报道^[55]。

综上所述,对纤毛功能、致病基因、相关信号通路的深入研究,将有助于对初级纤毛相关疾病的认识,以期在未来利用分子遗传学诊断、基因治疗及影响信号通路等各种手段防治纤毛相关疾病。

参考文献

- [1] Wheatley DN, Wang AM, Strugnell GE. Expression of primary cilia in mammalian cells. *Cell Biol Int*, 1996, 20(1): 73–81. [\[DOI\]](#)
- [2] Mao ZG, Streets AJ, Ong ACM. Thiazolidinediones inhibit MDCK cyst growth through disrupting oriented cell division and apicobasal polarity. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(6): F1375–F1384. [\[DOI\]](#)
- [3] Alieva IB, Gorgidze LA, Komarova YA, Chernobelskaya OA, Vorobjev IA. Experimental model for studying the primary cilia in tissue culture cells. *Membr Cell Biol*, 1999, 12(6): 895–905. [\[DOI\]](#)
- [4] Fan SL, Hurd TW, Liu CJ, Straight SW, Weimbs T, Hurd EA, Domino SE, Margolis B. Polarity proteins control ciliogenesis via kinesin motor interactions. *Curr Biol*, 2004, 14(16): 1451–1461. [\[DOI\]](#)
- [5] Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11): 880–893. [\[DOI\]](#)
- [6] Tobin JL, Beales PL. The nonmotile ciliopathies. *Genet Med*, 2009, 11(6): 386–402. [\[DOI\]](#)
- [7] Kim S, Dynlacht BD. Assembling a primary cilium. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25(4): 506–511. [\[DOI\]](#)
- [8] Seeley ES, Nachury MV. The perennial organelle: assembly and disassembly of the primary cilium. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 4): 511–518. [\[DOI\]](#)
- [9] Veland IR, Awan A, Pedersen LB, Yoder BK, Christensen ST. Primary cilia and signaling pathways in mammalian development, health and disease. *Nephron Physiol*, 2009, 111(3): 39–53. [\[DOI\]](#)
- [10] Nachury MV, Loktev AV, Zhang Q, Westlake CJ, Peränen J, Merdes A, Slusarski DC, Scheller RH, Bazan JF, Sheffield VC, Jackson PK. A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. *Cell*, 2007, 129(6): 1201–1213. [\[DOI\]](#)
- [11] Pedersen LB, Rosenbaum JL. Intraflagellar transport (IFT) role in ciliary assembly, resorption and signalling. *Curr Top Dev Biol*, 2008, 85: 23–61. [\[DOI\]](#)
- [12] Cole DG, Snell WJ. SnapShot: Intraflagellar transport. *Cell*, 2009, 137(4): 784–784 e1. [\[DOI\]](#)
- [13] Christensen ST, Pedersen LB, Schneider L, Satir P. Sensory cilia and integration of signal transduction in human health and disease. *Traffic*, 2007, 8(2): 97–109. [\[DOI\]](#)
- [14] Pazour GJ, Witman GB. The vertebrate primary cilium is a sensory organelle. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(1): 105–110. [\[DOI\]](#)
- [15] Bloodgood RA. Sensory reception is an attribute of both primary cilia and motile cilia. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 4): 505–509. [\[DOI\]](#)
- [16] Mans DA, Voest EE, Giles RH. All along the watchtower: is the cilium a tumor suppressor organelle? *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1786(2): 114–125. [\[DOI\]](#)
- [17] Christensen ST, Pedersen SF, Satir P, Veland IR, Schneider L. The primary cilium coordinates signaling pathways in cell cycle control and migration during development and tissue repair. *Curr Top Dev Biol*, 2008, 85: 261–301. [\[DOI\]](#)
- [18] Louvi A, Grove EA. Cilia in the CNS: the quiet organelle claims center stage. *Neuron*, 2011, 69(6): 1046–1060. [\[DOI\]](#)
- [19] Malone AM, Anderson CT, Stearns T, Jacobs CR. Primary cilia in bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2007, 7(4): 301. [\[DOI\]](#)
- [20] Kiprilov EN, Awan A, Desprat R, Velho M, Clement CA, Byskov AG, Andersen CY, Satir P, Bouhassira EE, Christensen ST, Hirsch RE. Human embryonic stem cells in culture possess primary cilia with hedgehog signaling machinery. *J Cell Biol*, 2008, 180(5): 897–904. [\[DOI\]](#)
- [21] Wilson NF, Lefebvre PA. Regulation of flagellar assembly by glycogen synthase kinase 3 in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Eukaryot Cell*, 2004, 3(5): 1307–1319. [\[DOI\]](#)
- [22] Corbit KC, Shyer AE, Dowdle WE, Gaulden J, Singla V, Chen MH, Chuang PT, Reiter JF. Kif3a constrains β -catenin-dependent Wnt signalling through dual ciliary and non-ciliary mechanisms. *Nat Cell Biol*, 2008, 10(1): 70–76. [\[DOI\]](#)
- [23] Cano DA, Murcia NS, Pazour GJ, Hebrok M. Orpk mouse model of polycystic kidney disease reveals essential role of primary cilia in pancreatic tissue organization. *Development*, 2004, 131(14): 3457–3467. [\[DOI\]](#)
- [24] Chang CF, Serra R. Ift88 regulates Hedgehog signaling, *Sfrp5* expression, and β -catenin activity in post-natal growth plate. *J Orthop Res*, 2013, 31(3): 350–356. [\[DOI\]](#)
- [25] Lancaster MA, Schroth J, Gleeson JG. Subcellular spatial regulation of canonical Wnt signalling at the primary cilium. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(6): 700–707. [\[DOI\]](#)
- [26] Gerdes JM, Liu YF, Zaghloul NA, Leitch CC, Lawson SS, Kato M, Beachy PA, Beales PL, DeMartino GN, Fisher S, Badano JL, Katsanis N. Disruption of the basal body compromises proteasomal function and perturbs intracellular Wnt response. *Nat Genet*, 2007, 39(11): 1350–1360. [\[DOI\]](#)
- [27] Huang P, Schier AF. Dampened Hedgehog signaling but normal Wnt signaling in zebrafish without cilia. *Development*, 2009, 136(18): 3089–3098. [\[DOI\]](#)
- [28] Ocbina PJ, Tuson M, Anderson KV. Primary cilia are not

- required for normal canonical Wnt signaling in the mouse embryo. *PLoS One*, 2009, 4(8): 6839. [\[DOI\]](#)
- [29] Park TJ, Haigo SL, Wallingford JB. Ciliogenesis defects in embryos lacking inturned or fuzzy function are associated with failure of planar cell polarity and Hedgehog signaling. *Nat Genet*, 2006, 38(3): 303–311. [\[DOI\]](#)
- [30] Morgan D, Eley L, Sayer J, Strachan T, Yates LM, Craighead AS, Goodship JA. Expression analyses and interaction with the anaphase promoting complex protein Apc2 suggest a role for inversin in primary cilia and involvement in the cell cycle. *Hum Mol Genet*, 2002, 11(26): 3345–3350. [\[DOI\]](#)
- [31] Ross AJ, May-Simera H, Eichers ER, Kai M, Hill J, Jagger DJ, Leitch CC, Chapple JP, Munro PM, Fisher S, Tan PL, Phillips HM, Leroux MR, Henderson DJ, Murdoch JN, Copp AJ, Eliot MM, Lupski JR, Kemp DT, Dollfus H, Tada M, Katsanis N, Forge A, Beales PL. Disruption of Bardet-Biedl syndrome ciliary proteins perturbs planar cell polarity in vertebrates. *Nat Genet*, 2005, 37(10): 1135–1140. [\[DOI\]](#)
- [32] Saburi S, Hester I, Fischer E, Pontoglio M, Eremina V, Gessler M, Quaggin SE, Harrison R, Mount R, McNeill H. Loss of Fat4 disrupts PCP signaling and oriented cell division and leads to cystic kidney disease. *Nat Genet*, 2008, 40(8): 1010–1015. [\[DOI\]](#)
- [33] Yasunaga T, Itoh K, Sokol SY. Regulation of basal body and ciliary functions by Diversin. *Mech Dev*, 2011, 128(7–10): 376–386. [\[DOI\]](#)
- [34] Simons M, Gloy J, Ganner A, Bullerkotte A, Bashkurov M, Krönig C, Schermer B, Benzing T, Cabello OA, Jenny A, Mlodzik M, Polok B, Driever W, Obara T, Walz G. Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways. *Nat Genet*, 2005, 37(5): 537–543. [\[DOI\]](#)
- [35] Schwarz-Romond T, Asbrand C, Bakkers J, Kühl M, Schaeffer HJ, Huelsken J, Behrens J, Hammerschmidt M, Birchmeier W. The ankyrin repeat protein Diversin recruits Casein kinase Iepsilon to the β -catenin degradation complex and acts in both canonical Wnt and Wnt/JNK signaling. *Genes Dev*, 2002, 16(16): 2073–2084. [\[DOI\]](#)
- [36] Otto EA, Schermer B, Obara T, O'Toole JF, Hiller KS, Mueller AM, Ruf RG, Hoefele J, Beekmann F, Landau D, Foreman JW, Goodship JA, Strachan T, Kispert A, Wolf MT, Gagnadoux MF, Nivet H, Antignac C, Walz G, Drummond IA, Benzing T, Hildebrandt F. Mutations in *INVS* encoding inversin cause nephronophthisis type 2, linking renal cystic disease to the function of primary cilia and left-right axis determination. *Nat Genet*, 2003, 34(4): 413–420. [\[DOI\]](#)
- [37] Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N. The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2006, 7: 125–148. [\[DOI\]](#)
- [38] Novarino G, Akizu N, Gleeson JG. Modeling human disease in humans: the ciliopathies. *Cell*, 2011, 147(1): 70–79. [\[DOI\]](#)
- [39] Ko HW. The primary cilium as a multiple cellular signaling scaffold in development and disease. *Bmb Reports*, 2012, 45(8): 427–432. [\[DOI\]](#)
- [40] Yoder BK, Hou XY, Guay-Woodford LM. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(10): 2508–2516. [\[DOI\]](#)
- [41] Pazour GJ, San Agustin JT, Follit JA, Rosenbaum JL, Witman GB. Polycystin-2 localizes to kidney cilia and the ciliary level is elevated in orpk mice with polycystic kidney disease. *Curr Biol*, 2002, 12(11): 378–380. [\[DOI\]](#)
- [42] Kim I, Ding TB, Fu YL, Li CX, Cui L, Li A, Lian PW, Liang D, Wang DW, Guo CY, Ma J, Zhao P, Coffey RJ, Zhan QM, Wu GQ. Conditional mutation of *Pkd2* causes cystogenesis and upregulates β -Catenin. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(12): 2556–2569. [\[DOI\]](#)
- [43] Saadi-Kheddouci S, Berrebi D, Romagnolo B, Cluzeaud F, Peuchmaur M, Kahn A, Vandewalle A, Perret C. Early development of polycystic kidney disease in transgenic mice expressing an activated mutant of the β -catenin gene. *Oncogene*, 2001, 20(42): 5972–5981. [\[DOI\]](#)
- [44] Klein TJ, Mlodzik M. Planar cell polarization: an emerging model points in the right direction. *Ann Rev Cell Dev Biol*, 2005, 21: 155–176. [\[DOI\]](#)
- [45] Lehman JM, Michaud EJ, Schoeb TR, Aydin-Son Y, Miller M, Yoder BK. The oak ridge polycystic kidney mouse: modeling ciliopathies of mice and men. *Develop Dynamics*, 2008, 237(8): 1960–1971. [\[DOI\]](#)
- [46] Dawe HR, Smith UM, Cullinane AR, Gerrelli D, Cox P, Badano JL, Blair-Reid S, Sriram N, Katsanis N, Attie-Bitach T, Afford SC, Copp AJ, Kelly DA, Gull K, Johnson CA. The Meckel-Gruber syndrome proteins MKS1 and meckelin interact and are required for primary cilium formation. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(2): 173–186. [\[DOI\]](#)
- [47] Leightner AC, Hommerding CJ, Peng Y, Salisbury JL, Gainullin VG, Czarnecki PG, Sussman CR, Harris PC. The Meckel syndrome protein meckelin (*TMEM67*) is a key regulator of cilia function but is not required for tissue planar polarity. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(10): 2024–2040. [\[DOI\]](#)

- [48] Delous M, Baala L, Salomon R, Laclef C, Vierkotten J, Tory K, Golzio C, Lacoste T, Besse L, Ozilou C, Moutkine I, Hellman NE, Anselme I, Silbermann F, Vesque C, Gerhardt C, Rattenberry E, Wolf MT, Gubler MC, Martinovic J, Encha-Razavi F, Boddaert N, Gonzales M, Macher MA, Nivet H, Champion G, Berthélemy JP, Niaudet P, McDonald F, Hildebrandt F, Johnson CA, Vekemans M, Antignac C, Rüther U, Schneider-Maunoury S, Attié-Bitach T, Saunier S. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet*, 2007, 39(7): 875–881. [\[DOI\]](#)
- [49] Sang LY, Miller JJ, Corbit KC, Giles RH, Brauer MJ, Otto EA, Baye LM, Wen XH, Scales SJ, Kwong M, Huntzicker EG, Sfakianos MK, Sandoval W, Bazan JF, Kulkarni P, Garcia-Gonzalo FR, Seol AD, O'Toole JF, Held S, Reutter HM, Lane WS, Rafiq MA, Noor A, Ansar M, Devi AR, Sheffield VC, Slusarski DC, Vincent JB, Doherty DA, Hildebrandt F, Reiter JF, Jackson PK. Mapping the NPHP-JBTS-MKS protein network reveals ciliopathy disease genes and pathways. *Cell*, 2011, 145(4): 513–528. [\[DOI\]](#)
- [50] Follit JA, Tuft RA, Fogarty KE, Pazour GJ. The intraflagellar transport protein IFT20 is associated with the Golgi complex and is required for cilia assembly. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(9): 3781–3792. [\[DOI\]](#)
- [51] Leuenroth SJ, Okuhara D, Shotwell JD, Markowitz GS, Yu ZH, Somlo S, Crews CM. Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(11): 4389–4394. [\[DOI\]](#)
- [52] Shillingford JM, Murcia NS, Larson CH, Low SH, Hedgepeth R, Brown N, Flask CA, Novick AC, Goldfarb DA, Kramer-Zucker A, Walz G, Piontek KB, Germino GG, Weimbs T. 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): 5466–5471. [\[DOI\]](#)
- [53] Mockel A, Obringer C, Hakvoort TB, Seeliger M, Lamers WH, Stoetzel C, Dollfus H, Marion V. Pharmacological modulation of the retinal unfolded protein response in Bardet-Biedl syndrome reduces apoptosis and preserves light detection ability. *J Biol Chem*, 2012, 287(44): 37483–37494. [\[DOI\]](#)
- [54] McIntyre JC, Davis EE, Joiner A, Williams CL, Tsai IC, Jenkins PM, McEwen DP, Zhang L, Escobado J, Thomas S, Szymanska K, Johnson CA, Beales PL, Green ED, Mullikin JC, NISC Comparative Sequencing Program, Sabo A, Muzny DM, Gibbs RA, Attié-Bitach T, Yoder BK, Reed RR, Katsanis N, Martens JR. Gene therapy rescues cilia defects and restores olfactory function in a mammalian ciliopathy model. *Nat Med*, 2012, 18(9): 1423–1428. [\[DOI\]](#)
- [55] Lu YP, Peng HM, Jin ZG, Cheng J, Wang SF, Ma MY, Lu Y, Han DY, Yao YQ, Li YL, Yuan HJ. Preimplantation genetic diagnosis for a Chinese family with autosomal recessive Meckel-Gruber syndrome type 3 (MKS3). *PLoS One*, 2013, 8(9): e73245. [\[DOI\]](#)

(责任编辑: 杨晓)