细胞纤毛在信号转导与器官发育中的作用与机制

孙建建, 武子涵, 钟涛*

复旦大学生命科学学院, 遗传工程国家重点实验室, 遗传与发育协同创新中心, 上海 200438

* 联系人, E-mail: taozhong@fudan.edu.cn

收稿日期: 2016-01-16; 接受日期: 2016-02-07; 网络版发表日期: 2016-04-08

国家重大科学研究计划(批准号: 2013CB945300)和国家自然科学基金(批准号: 31530044)资助

摘要 纤毛(cilia)是细胞表面的突起状细胞器, 几乎存在于所有细胞表面, 且广泛分布于组织和器官的上皮。纤毛由外部的纤毛膜和内部的轴丝组成, 结构在进化上十分保守。根据微管组成和排列方式的不同, 纤毛可分为 9+2 型运动纤毛与 9+0 型基本纤毛或非运动纤毛。作为一种特殊的感受器, 纤毛通过影响细胞信号通路参与胚胎形成、心脏等内脏器官发育及人体重要生理活动。本课题组在国际上首次把前列腺素信号通路和纤毛生长及心脏发育相联系。研究发现, ABCC4/LKT 前列腺素转运蛋白从细胞内运输前列腺素 E₂(PGE₂)至细胞外, 并通过结合位于纤毛膜上的 G 蛋白偶联受体 EP4 影响细胞内 cAMP 浓度, 调节纤毛内运输蛋白的正向速率, 进而调控纤毛生长与心脏等器官的左右不对称性发育。纤毛生长或功能缺陷会引发先天性心脏病、多囊肾、视网膜变性等多种疾病。本文主要介绍纤毛参与调控细胞内信号转导与器官发育及相关纤毛疾病。

关键词 纤毛, 信号转导, 心脏, 器官发育, PGE₂, 纤毛疾病

100 多年以前纤毛只被认为是一种退化的细胞器, 不参与细胞的生理活动。随着显微技术的快速发展和实验手段的不断完善, 人们逐渐认识到纤毛可以参与调节细胞信号转导, 而且在维持胚胎形成和器官发育等方面也起到重要作用。

1 纤毛结构

1.1 结构与分类

从低等原生动物纤毛虫、草履虫到高等哺乳动物和人类, 纤毛的结构高度保守, 均由 9 组双联体微管规则排列组成, 而且人体中的纤毛几乎存在于所有

极性细胞表面。纤毛的结构可分为 4 个不同的亚区(subcompartment), 即基体(basal body)、过渡区(transition zone)、轴丝(axoneme)和顶端(ciliary tip)^[1]。根据有无中央微管, 纤毛可分为 9+2 型运动纤毛(motile cilia)和 9+0 型基本纤毛(primary cilia)或非运动纤毛(non-motile cilia)两大类(图 1)^[2]。人体中的纤毛分为 4 类: 第 1 类是 9+2 型的运动纤毛, 主要分布在呼吸道、脑室、输卵管及精子等; 第 2 类是 9+0 型的基本纤毛, 位于肾脏、胆管、胰脏的上皮细胞等, 视网膜细胞中的视锥和视杆细胞也是一种特化的基本纤毛^[1]。第 3 类是 9+2 型的基本纤毛, 主要分布于内耳; 第 4 类是 9+0 型的运动纤毛, 主要存在于胚胎原

引用格式: 孙建建, 武子涵, 钟涛. 细胞纤毛在信号转导与器官发育中的作用与机制. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 354–362

Sun J J, Wu Z H, Zhong T. Cilia function in cell signaling and organ development. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 354–362, doi: 10.1360/N052016-00134

图1 纤毛结构和组装

根据有无中央微管, 纤毛可分为 9+2 型的运动纤毛和 9+0 型的基本纤毛。纤毛在结构上分为基体(basal body)、过渡区(transition zone)、轴丝(axoneme)和顶端(ciliary tip) 4 个亚区。IFT-B 携带的原料颗粒在驱动蛋白 Kinesin-II 和 OSM-3 的牵引下从基体运输到顶端; 动力蛋白 Dynein 牵引 IFT-A 和代谢后的原料颗粒返回细胞, 完成纤毛组装。黑色箭头标示正向运输; 红色箭头标示反向运输; 红色新月形结构标示过渡纤维(transition fibres)

结(primitive node)^[3]。

1.2 组装与解聚

细胞处于有丝分裂停滞期或 G1 期时, 高尔基体分泌的初级囊泡会结合到母中心粒(mother centriole)的远端位置(distal end), 形成纤毛的基体^[4,5]。而后轴丝开始组装, 高尔基体产生的其他囊泡包裹轴丝生成纤毛膜, 母中心体被锚定在细胞膜的顶端位置^[5]。纤毛的延长过程主要是轴丝中微管的组装, 轴丝本身缺乏合成原料的能力, 需要从细胞中获得原料颗粒(particle), 然后运输到纤毛顶端。此过程需要纤毛内运输蛋白(intraflagellar transport, IFT)参与。细胞中的 particle 与 IFT 正向运输蛋白 IFT-B 结合, 通过轴丝从纤毛的基体运输到顶端。微管组装过程中产生的“废物”又与 IFT 反向运输蛋白 IFT-A 结合运回到细胞中被降解。正向运输(anterograde)和反向运输(retrograde)的相互配合使纤毛生长^[6]。

纤毛在终端分化的细胞中是长期存在的。为使

纤毛结构更加稳定, 纤毛轴丝中的微管蛋白需要进行转录后加工, 包括乙酰化(acetylation)、去酪氨酸化(detyrosination)、谷氨酰化(glutamylolation)和氨基乙酰化(glycylation)^[7]。当细胞重新进入分裂期时, 纤毛又开始解聚(disassembly)。胞内生长因子激活转移前支架蛋白 HEF1(human enhancer of filamentation 1), 随后纤毛基体产生 aurora A 激酶。此激酶磷酸化激活组蛋白脱乙酰化酶 6(histone deacetylase 6, HDAC6), 使纤毛的微管蛋白脱乙酰化, 导致纤毛结构不稳定而解聚^[8]。

2 纤毛与细胞信号转导

2.1 Nodal 信号通路

脊椎动物在发育过程中, 需要建立 3 个轴向的发育模式, 即前后轴、背腹轴和左右轴。在哺乳动物的发育过程中, TGF- β 家族因子 Nodal 最初在 primitive node 中高度表达, 对维持胚胎左右轴和前后轴发育起到重要作用^[9]。哺乳动物在成体期表现出的器官分布是不对称的, 如心脏在身体中轴左侧, 胃偏左侧, 肝脏偏右侧, 肺左侧两叶而右侧三叶等。器官在胚胎发育早期是对称的, 而 Nodal 信号通路会打破这种平衡^[10]。Nodal 信号通路中两个关键因子 Lefty1, Lefty2 和转录因子 Pitx2 在侧板中胚层(lateral plate mesoderm, LPM)表达, 中线(midline)作为侧板中胚层的天然屏障把左右轴分开^[11]。腹侧胚节细胞的顶端分布着一类特殊的 9+0 型运动纤毛, 它们一直按顺时针方向摆动, 引起单一方向的左侧液体流动, 在斑马鱼(*Danio rerio*)早期的枯氏小泡中也有类似的左侧液流(fluid flow)^[12]。Lefty 蛋白随着液流的方向在左侧富集, 并抑制右侧 Nodal 产生。这种因为纤毛摆动引起 Nodal 信号因子左右分布不均的左侧液流也被成为“Nodal 液流”(nodal flow)(图 2)^[12]。

2.2 Hedgehog 信号通路

人们最早在果蝇(*Drosophila melanogaster*)中发现的 *Hh*(hedgehog)基因可以控制体节极性, 对维持胚胎发生和器官发育起到重要生理作用。果蝇体内只有一种 *Hh* 基因, 而脊椎动物中至今已经发现了 3 种 *Hh* 同源基因, 分别是 *Ihh*(Indian hedgehog), *Dhh*(desert hedgehog)和作用最广泛的 *Shh*(sonic

图2 Nodal 信号通路影响左右不对称发育

纤毛有规律摆动引起胚节(node)产生逆时针左侧液流(黄色箭头), 引起 Nodal 信号在胚胎左侧表达。其中, Nodal 能够正向调节自身表达, 也促进下游基因 *Lefty1* 和 *Lefty2* 表达; 表达于胚胎中轴线(midline)的 *Lefty1* 可以抑制胚胎右侧的 Nodal 产生。Nodal 信号通过其相关因子的左右不均分布, 引起心脏等内脏器官左右不对称发育

hedgehog). Hh 信号通路是与纤毛联系最紧密的信号通路之一。Shh 作用于受体 Patched-1 (PTCH1), 使效

应器 Smo(smoothened)向纤毛膜迁移^[13]。纤毛膜上的 Smo 调控激活型转录因子 GliA 在纤毛顶端积累, 通过动力蛋白 Dynein 牵引入核激活 Hh 靶基因。Shh 配体不存在时, PTCH1 抑制 Smo 向纤毛膜转移, KIF7 调控抑制型转录因子 GliR 入核抑制靶基因的表达(图 3)^[14-16]。人们在小鼠(*Mus musculus*)纤毛突变体 *Ift172(wim)*, *Ift88(fxo)* 和 *Kif3a* 中发现了如神经管闭合缺陷、脑发育畸形和轴前多指^[17]的 Shh 信号缺失表型, 纤毛基体蛋白 *ofdl*, *ftm*, *mks1* 突变也能导致 Hh 信号通路异常^[18-20]。

2.3 PGE2 信号通路

前列腺素(prostaglandins, PG)是一种有生理活性的类脂激素, 几乎所有有核细胞都能够合成, 其在炎症反应、心血管稳态及肿瘤发生发展等多种生理和病理活动中都发挥重要作用^[21]。细胞中的花生四烯酸(arachidonic acid)首先在环氧合酶 1 和 2(cyclooxygenase, Cox1/2)的催化作用下合成前列腺素前体物质 PGH₂, 随后在机体不同部位形成 PGE₂(prostaglandin E₂), PGD₂, PGF₂, PGI₂ 和 TxA₂ (thromboxane A₂)^[22]。PGE₂ 与 G 蛋白偶联受体 EP₁, EP₂, EP₃ 和 EP₄ 结合后, 通过调控胞内 cAMP 浓度进而调节细胞的生理活动。ABC(ATP-binding cassette)是一大类跨膜转运蛋

图3 纤毛参与调控 Hedgehog 信号通路

A: Hh 配体不存在时, PTCH1 阻止 SMO 进入纤毛。驱动蛋白 KIF7 与 Gli 蛋白形成复合体, 产生的 GliR 入核抑制下游基因表达; B: Hh 配体与 PTCH1 结合后, SMO 移动到纤毛膜上, KIF7 牵引 GliA 在纤毛顶端积累, 由 Dynein 运出纤毛并入核激活下游基因表达

白,可以运输药物、脂质、代谢产物等.人类细胞中存在 48 种 ABC 转运蛋白,其中 ABCC4/MRP4 (multidrug resistance protein)作为一种典型的多耐药性跨膜蛋白,可以向胞外排出抗病毒药物、抗生素、心血管药等外源药物^[23,24],也可以转运与细胞信号转导相关的物质,包括环化核苷酸、ADP、花生酸类、尿酸、胆汁、前列腺素(PGE1, PGE2, PGF2 α)等^[25].

本课题组在斑马鱼中运用遗传突变方法,获得了纤毛缺陷表型突变体 *lkt*(leakytail),进一步确定了突变位点位于 *abcc4* 基因(*lkt/abcc4*^{T804M}).研究发现,其表型包括心脏随机偏侧、身体内侧弯曲、脑水肿和耳石异常等,并伴有枯氏小泡、耳石、半规管、脊椎等处与纤毛生长发育异常相关的表型异常(图 4).

因为 ABC 家族中只有 ABCC4 蛋白可以直接转运 PGE2,所以本课题组提出了科学假设,即 *lkt* 突变

体的表型可能是由于 PGE2 缺失而引起的.通过敲低及抑制 PGE2 合成酶 Cox1/2 和受体 EP4,发现胚胎呈现出心脏、枯氏小泡、耳石、半规管、脊椎等器官与纤毛缺陷相关表型.为了验证此信号通路的保守性,在人类视网膜色素上皮细胞(human retinalpigment epithelial, hRPE)和小鼠肾脏内髓集合管细胞(inner medullary collecting duct, IMCD)中敲低 ABCC4 和 EP4,两种细胞都表现出纤毛数目变少和长度变短的表型.进一步研究发现,EP4 不仅在细胞膜上表达,也定位于纤毛膜上.最后运用 IFT 活细胞成像(live cell imaging)技术确定了 PGE2 是通过影响 IFT 的正向转运速率影响纤毛生长的机理(图 5).

根据这些结果,建立了前列腺素信号通路在纤毛生长与器官发育中作用和机制的研究模型(图 6)^[25].由于前列腺素信号不仅控制斑马鱼纤毛形成

图 4 突变体 *lkt/abcc4*^{T804M} 呈现纤毛缺陷相关表型^[25]

A~I: *lkt* 突变体呈现身体内侧弯曲(B)、脑水肿(红箭头)(D)、3 个耳石(红箭头)(F)和心脏随机偏侧(H, I)的纤毛缺陷表型, (A, C, E, G)分别为相应野生型对照, 绿色荧光标示心肌特异表达绿色的转基因鱼 Tg(*cmhc2:EGFP*); J~S: 免疫荧光染色显示 *lkt* 突变体纤毛长度和数目异常, 包括耳蜗短纤毛(K)、半规管动纤毛(M)和脊髓管纤毛(Q)的缺失, 以及枯否细胞中纤毛长度变短(O, R)和数目减少(O, S), (J, L, N, P)分别为相应野生型对照, 红色荧光标示纤毛(acetylated tubulin), 绿色荧光标示表皮细胞(α -protein kinase C); T, U: 组织切片显示 *lkt* 突变体并没有肾囊肿的表型; V, W: *lkt* 突变体中 nodal 相关基因 *spaw* 和 *pitx2* 随机化表达. **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$. 标尺: A~I, T~W, 100 μ m; J~Q, 10 μ m

图5 前列腺素信号通路参与调控哺乳动物细胞纤毛发生^[25]

A~C: ABCC4 和 EP4 敲低的 hRPE1 细胞纤毛长度变短数目减少。A, D: PGE₂ 处理的细胞纤毛长度变长数目增加, 绿色荧光标志纤毛(ARL13B); E, F: 免疫印记方法表明 hRPE1 细胞中的 ABCC4 蛋白和 EP4 蛋白被敲低; G, H: 数据分析 hRPE1 细胞在敲低和 PGE₂ 处理下纤毛长度和数目变化; I~N: ABCC4 位于细胞膜, 而 EP4 定位于纤毛膜, 绿色荧光标示 EP4。红色荧光标示中心粒(γ -tubulin); 蓝色标示细胞核(DAPI)。**: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$ 。标尺: A~D, I~L, 10 μ m; G 和 H, 15 μ m

图6 PGE₂ 信号通路调控纤毛生长^[26]

由 COX1/2 合成的 PGE₂ 经 LKT/ABCC4 转运至细胞外, 结合纤毛膜上的 EP4 受体, 激活腺苷酸环化酶导致胞内 cAMP 的积累。通过 cAMP-PKA 途径, 最终导致 IFT 正向转运速率上升并促进纤毛生长。问号标示未知的 PKA 磷酸化底物

和生长, 而且能够调节小鼠与人类细胞纤毛发育, 所以前列腺素信号是进化上相当保守的调节纤毛生长的信号通路。

3 纤毛与器官发育相关疾病

3.1 纤毛与心脏发育和先天性心脏病

胚胎发育过程中, 心脏是最先发挥功能的器官。胚胎发育第 19 天心内膜管(endocardial tube)在神经板的两侧形成, 第 3 周融合形成心管(tubular heart)并开始搏动和泵血。随着心脏继续发育, 心脏开始环化(cardiac looping), 产生的瓣膜把心脏分为 4 个腔室, 左右心房和左右心室; 这些左右房室分别与大动脉和大静脉有精确的不对称性链接。先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是在胚胎发育时期由于心脏和大血管的形成、位置与生长障碍而诱发的心脏疾病, 是胎儿死亡的主要原因。在发病率最高的亚洲地区新生儿 CHD 的发病率为 0.93%, 北美地区的发病率为 0.82%^[27,28]。CHD 发病原因很复杂, 遗传和

环境因素都参与其中. 心脏异位的 CHD 病人表现出严重的心脏结构缺陷, 包括右室双出口(double outlet right ventricle, DORV)、房室间隔缺陷(atrioventricular septal defects, AVSD)、左室双入口(double inlet left ventricle, DILV)和大动脉转位(transposition of great arteries, TGA)等. 这些 CHD 主要由心脏左右不对称性缺陷引起.

人体心脏与内脏器官的分布位置可分为 3 类, 即内脏正位(*situs solitus*)、内脏完全转位(*situs inversus/Kartagener syndrome*)和内脏异位(*heterotaxy*). 临床统计结果发现, 约 16% 的 CHD 病人表现为内脏异位, 这是胎儿死亡的主要原因^[29]. 原发性纤毛运动障碍综合征(primary ciliary dyskinesia, PCD)中有将近 1/2 病人的内脏异位表型与 CHD 的内脏异位一致^[30]. 本课题组最新研究发现, 斑马鱼纤毛缺陷突变体中也存在心脏随机偏侧表型^[25]. Li 等人^[31]运用 ENU 突变的方法在胎鼠中筛选出了 218 个 CHD 模型, 并通过全外显子组测序的方法发现了 61 个纤毛相关基因, 包括 34 个纤毛直接关联基因, 16 个纤毛参与的信号通路基因和 10 个囊泡运输基因, 充分证明了纤毛生长和功能与 CHD 是密切相关的.

在 E9.5 的小鼠胚胎中, 基本纤毛广泛分布于心内膜细胞和心内膜垫(endocardial cushions, ECCs)中的间充质细胞; 在 E12.5 的小鼠胚胎中, 纤毛分布扩展到了心外膜细胞^[32]. 纤毛异常除了导致心脏随机偏侧, 也会引起心脏结构畸形. 小鼠 *kif3a*^{-/-} 和 *kif3b*^{-/-} 突变体除了有心脏异位表型外, 还兼有心内膜垫缺失和心肌细胞减少, *polycystin-1*^{-/-} 和 *polycystin-2*^{-/-} 也有类似表型. Samsa 等人^[33]最近的工作表明斑马鱼心内膜存在纤毛, 并参与激活 Notch 信号通路.

3.2 纤毛与肾脏发育和多囊肾

哺乳动物中, 肾脏前体细胞起源于中胚层. 其发育经历 3 个阶段, 即前肾(pronephros)、中肾(mesonephros)和后肾(metanephros), 其中前肾和中肾短暂存在后消失, 后肾作为肾脏最终结构而永久存在^[34]. 斑马鱼作为一种低等脊椎动物, 肾脏在发育前期呈前肾结构, 成鱼期以中肾永久存在^[35]. 因其肾脏结构简单且可以再生, 斑马鱼也成为研究肾脏发育和再生的理想模式生物^[36].

PKD 是一种人类和脊椎动物肾脏发育异常并形

成囊肿的疾病. 根据遗传差异可以分为两大类, 即常染色体显性多囊肾(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)和常染色体隐性多囊肾(autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)^[37]. 基因 *pkhd1* 突变会导致其编码的纤维囊性蛋白 fibrocystin/polyductin 结构异常. 通过亚细胞水平研究发现 fibrocystin/polyductin 定位于纤毛和中心体^[38]. ARPKD 在新生人群中的发病率是 1/20000, 患病胎儿临床表现为严重的多囊肾、胆管畸形等症状, 其中半数会因为呼吸功能衰竭致死^[37]. ADPKD 因在新生儿中高达 0.1%~0.2% 的发病率和严重的临床病症而更被人们重视. ADPKD 的囊肿广泛分布在肝脏、肾脏、胃肠道、心血管、肌肉骨骼等部位. 85% 的 ADPKD 病人是由于多囊蛋白-1(*polycystin-1*)基因突变, 余下的是因为多囊蛋白-2(*polycystin-2*)突变所致^[39]. 通过人和小鼠肾脏细胞系的体外研究发现, *polycystin-1/PKD1* 和 *polycystin-2/PKD2* 都定位在纤毛上^[40].

PKD1 和 PKD2 在肾脏纤毛上会形成功能复合体. 通过 KIF3B 介导的 fibrocystin 可以调节该复合体的功能和活性^[41], 也可作为一种力学感受器(mechanosensor)感应肾管液流中的钙离子信号. 肾管液流导致纤毛弯曲, PKD1/2 复合体激活, 钙离子流入纤毛并打开内质网中的钙离子通道. 纤毛静止时, 纤毛膜上的力学感受器被抑制, 此过程会引起 PKD1 的剪切, 截短型的 PKD1 与转录调节因子 STAT6 和 P100 一起入核激活囊性基因的表达^[42,43].

3.3 纤毛与眼睛发育和视网膜变性

视网膜是眼内壁的第三层细胞, 也是唯一的光感受层, 因其在脊椎动物胚胎发育中起源于脑而被归为中枢神经系统^[44]. 根据结构和功能的差异, 视网膜可以分为色素上皮层和感觉层两部分. 在所有神经元细胞中, 能够传导光信号的感光受体细胞(photoreceptor cell)分为视锥(cone)和视杆(rod)细胞, 作为一种特化的纤毛细胞被人们关注^[45]. 其胞体一极向外形成轴突(axon), 与视网膜的双极和水平神经元形成突触连接. 另一极远端是一种能够感受并传导光信号的细胞器-外节(outer segment, OS), 被认为是特殊的纤毛, 包含 G 蛋白偶联受体; OS 向内凹陷形成的囊状结是区分视锥细胞和视杆细胞的

标志^[46,47].

视网膜变性(retinal degeneration)是普遍的神经退行性疾病, 主要包括黄斑变性和视网膜色素变性(retinitis pigmentosa, RP)^[48]. 世界范围内的发病率是1/2000, 老年人群的发病率更高. 其致病原因包括血管阻断、糖尿病和遗传性基因突变. 光传导通路中的基因 *rho*, *pde6* 和视杆细胞外周蛋白 *peripherin* 突变, 都会引起感光受体细胞凋亡或者其他传导神经元坏死. 在 *pde6* 缺失的突变体小鼠中, 视杆细胞萎缩坏死, OS 纤毛变短和无序, 出生 21 天后视杆细胞基本消失. 视锥细胞虽然不表达 PDE6, 但也会产生非自主死亡. 视网膜色素变性是最常见的可遗传视网膜变性, 其中 15%~20%是单基因常染色体隐性遗传病, 发病早且症状严重. RP 是全身系统性发病, 除了视觉障碍, 还伴有耳聋、肥胖、多指和不孕不育等与纤毛疾病 Usher 综合征和 Bardet-Biedl 综合征一致的临床症状^[49,50].

4 展望

随着显微技术的不断革新和实验手段逐步完善, 对纤毛发生、结构、运动、参与的信号通路以及相关疾病有了深入的认识, 但仍然有以下许多问题没有解决.

(i) 纤毛作为一种高度保守的结构广泛存在于生物体中. 线虫的纤毛分布在头部和身体一侧的感受器中, 果蝇纤毛只存在感觉神经细胞和生殖细胞, 而高等动物中几乎所有的上皮细胞都存在纤毛. 其次, 低等生物纤毛主要的功能是感受器, 感受外界

机械和化学信号, 而高等生物中纤毛还直接或者间接地参与了复杂的信号通路. 这种分布和功能的差异在进化上是如何产生以及有何意义仍不是很清楚.

(ii) 细胞质膜(plasma membrane)和纤毛膜(ciliary membrane)的结构十分相似, 但两者膜蛋白种类差异显著. 过渡区是纤毛的天然扩散屏障(diffusion barrier), 可作为一种应答开关控制细胞中质膜蛋白进入纤毛. 最新研究发现, 分布在过渡区的 Septin 2, TMEM231, B9D1 和 CC2D2A 蛋白对维持纤毛弥散屏障的功能起重要作用^[51], 但如何阻止分子量更小的膜蛋白进入纤毛, 以及如何去识别和调控 IFT 转运原料还很不清楚.

(iii) 最新研究发现, 斑马鱼心内膜细胞中分布的纤毛(cardiac cilia)参与调控 Notch 信号, 但是纤毛如何通过感知心脏中的低度剪切力(low-magnitude shear stress)并上调心内膜中的 *notch1*, *efnb2* 和 *nrg1* 等基因还不是很清楚^[33]. 纤毛是否参与调控心脏内其他信号通路与发育相关以及通过什么机理仍知之甚少.

(iv) 纤毛相关蛋白有几千种, 对参与构成纤毛结构、维持纤毛生理功能均起到重要的作用. 研究发现, 在一些非纤毛的组织器官中也发现了一些纤毛相关蛋白, 如 T 细胞中的 IFT20 蛋白能够参与调节免疫突触组装(immune synapse assembly)并可以募集 IFT57 和 IFT88 形成结构功能复合体等^[52], 但科学界对于纤毛蛋白参与其他生理过程的了解仍很有限.

希望通过不懈努力, 科学家能完全揭开纤毛的神秘面纱, 为纤毛疾病的进一步诊断与治疗提供新思路.

参考文献

- 1 Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8: 880–893
- 2 Gerdes J M, Davis E E, Katsanis N. The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. *Cell*, 2009, 137: 32–45
- 3 Garcia-Fernandez J, D'Aniello S, Escriva H. Organizing chordates with an organizer. *BioEssays*, 2007, 29: 619–624
- 4 Kim S, Dynlacht B D. Assembling a primary cilium. *Curr Opin Cell Biol*, 2013, 25: 506–511
- 5 Veland I R, Awan A, Pedersen L B, et al. Primary cilia and signaling pathways in mammalian development, health and disease. *Nephron Physiol*, 2009, 111: 39–53
- 6 Rosenbaum J L, Witman G B. Intraflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, 3: 813–825
- 7 Hammond J W, Cai D, Verhey K J. Tubulin modifications and their cellular functions. *Curr Opin Cell Biol*, 2008, 20: 71–76
- 8 Pugacheva E N, Jablonski S A, Hartman T R, et al. Hef1-dependent aurora a activation induces disassembly of the primary cilium. *Cell*, 2007, 129: 1351–1363
- 9 Blum M, Schweickert A, Vick P, et al. Symmetry breakage in the vertebrate embryo: when does it happen and how does it work? *Dev*

- Biol, 2014, 393: 109–123
- 10 Yoshida S, Hamada H. Roles of cilia, fluid flow, and Ca^{2+} signaling in breaking of left-right symmetry. *Trends Genet*, 2014, 30: 10–17
 - 11 Corallo D, Trapani V, Bonaldo P. The notochord: structure and functions. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72: 2989–3008
 - 12 Tabin C J. The key to left-right asymmetry. *Cell*, 2006, 127: 27–32
 - 13 Marsh A, Wicking C, Wainwright B, et al. DHPLC analysis of patients with nevoid basal cell carcinoma syndrome reveals novel *ptch* missense mutations in the sterol-sensing domain. *Hum Mutat*, 2005, 26: 283
 - 14 Rahnema F, Shimokawa T, Lauth M, et al. Inhibition of *GLII* gene activation by Patched1. *Biochem J*, 2006, 394: 19–26
 - 15 Endoh-Yamagami S, Evangelista M, Wilson D, et al. The mammalian *Cos2* homolog *Kif7* plays an essential role in modulating Hh signal transduction during development. *Curr Biol*, 2009, 19: 1320–1326
 - 16 Liem K F, Jr., He M, Ocbina P J, et al. Mouse *Kif7/Costal2* is a cilia-associated protein that regulates Sonic hedgehog signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 13377–13382
 - 17 Sedkov Y, Cho E, Petruk S, et al. Methylation at lysine 4 of histone H3 in ecdysone-dependent development of *Drosophila*. *Nature*, 2003, 426: 78–83
 - 18 Ferrante M I, Zullo A, Barra A, et al. Oral-facial-digital type i protein is required for primary cilia formation and left-right axis specification. *Nat Genet*, 2006, 38: 112–117
 - 19 Vierkotten J, Dildrop R, Peters T, et al. *Ftm* is a novel basal body protein of cilia involved in *shh* signalling. *Development*, 2007, 134: 2569–2577
 - 20 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: 4565–4575
 - 21 Yeh H C, Wang L H. Profiling of prostanoids in zebrafish embryonic development. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2006, 75: 397–402
 - 22 Cha Y I, Solnica-Krezel L, DuBois R N. Fishing for prostanoids: deciphering the developmental functions of cyclooxygenase-derived prostaglandins. *Dev Biol*, 2006, 289: 263–272
 - 23 Russel F G, Koenderink J B, Masereeuw R. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29: 200–207
 - 24 Chen Z S, Tiwari A K. Multidrug resistance proteins (MRPs/ABCCs) in cancer chemotherapy and genetic diseases. *FEBS J*, 2011, 278: 3226–3245
 - 25 Jin D, Ni T T, Sun J, et al. Prostaglandin signalling regulates ciliogenesis by modulating intraflagellar transport. *Nat Cell Biol*, 2014, 16: 841–851
 - 26 Jin D, Liu P, Zhong T P. Prostaglandin signaling in ciliogenesis during development. *Cell Cycle*, 2015, 14: 1, 1–2
 - 27 van der Linde D, Konings E E, Slager M A, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58: 2241–2247
 - 28 Reller M D, Strickland M J, Riehle-Colarusso T, et al. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998–2005. *J Pediatr*, 2008, 153: 807–813
 - 29 Tan S Y, Rosenthal J, Zhao X Q, et al. Heterotaxy and complex structural heart defects in a mutant mouse model of primary ciliary dyskinesia. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3742–3752
 - 30 Leigh M W, Pittman J E, Carson J L, et al. Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome. *Genet Med*, 2009, 11: 473–487
 - 31 Li Y, Klena N T, Gabriel G C, et al. Global genetic analysis in mice unveils central role for cilia in congenital heart disease. *Nature*, 2015, 521: 520–524
 - 32 Slough J, Cooney L, Brueckner M. Monocilia in the embryonic mouse heart suggest a direct role for cilia in cardiac morphogenesis. *Dev Dyn*, 2008, 237: 2304–2314
 - 33 Samsa L A, Givens C, Tzima E, et al. Cardiac contraction activates endocardial notch signaling to modulate chamber maturation in zebrafish. *Development*, 2015, 142: 4080–4091
 - 34 Chai O H, Song C H, Park S K, et al. Molecular regulation of kidney development. *Anat Cell Biol*, 2013, 46: 19–31
 - 35 Drummond I A. Kidney development and disease in the zebrafish. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 299–304
 - 36 Kamei C N, Drummond I A. Zebrafish as a model for studying kidney regeneration. *Curr Pathobiol Rep*, 2014, 2: 53–59
 - 37 Igarashi P. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 2384–2398
 - 38 Guay-Woodford L M. Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol*, 2006, 21:

- 1369–1376
- 39 Paul B M, Vanden Heuvel G B. Kidney: polycystic kidney disease. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*, 2014, 3: 465–487
- 40 Yoder B K. The polycystic kidney disease proteins, polycystin-1, polycystin-2, polaris, and cystin, are co-localized in renal cilia. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13: 2508–2516
- 41 Wu Y, Dai X Q, Li Q, et al. Kinesin-2 mediates physical and functional interactions between polycystin-2 and fibrocystin. *Hum Mol Genet*, 2006, 15: 3280–3292
- 42 Low S H, Vasanth S, Larson C H, et al. Polycystin-1, STAT6, and P100 function in a pathway that transduces ciliary mechanosensation and is activated in polycystic kidney disease. *Dev Cell*, 2006, 10: 57–69
- 43 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: 5466–5471
- 44 Khanna H. Photoreceptor sensory cilium: traversing the ciliary gate. *Cells*, 2015, 4: 674–686
- 45 Brzezinski J A, Reh T A. Photoreceptor cell fate specification in vertebrates. *Development*, 2015, 142: 3263–3273
- 46 Yildiz O, Khanna H. Ciliary signaling cascades in photoreceptors. *Vision Res*, 2012, 75: 112–116
- 47 Swaroop A, Kim D, Forrest D. Transcriptional regulation of photoreceptor development and homeostasis in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 563–576
- 48 Wert K J, Lin J H, Tsang S H. General pathophysiology in retinal degeneration. *Dev Ophthalmol*, 2014, 53: 33–43
- 49 Lenarduzzi S, Vozzi D, Morgan A, et al. Usher syndrome: an effective sequencing approach to establish a genetic and clinical diagnosis. *Hear Res*, 2015, 320: 18–23
- 50 Murphy D, Singh R, Kolandaivelu S, et al. Alternative splicing shapes the phenotype of a mutation in BBS8 to cause nonsyndromic retinitis pigmentosa. *Mol Cell Biol*, 2015, 35: 1860–1870
- 51 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*, 2012, 14: 61–72
- 52 Finetti F, Paccani S R, Riparbelli M G, et al. Intraflagellar transport is required for polarized recycling of the TCR/CD3 complex to the immune synapse. *Nat Cell Biol*, 2009, 11: 1332–1339

Cilia Function in Cell Signaling and Organ Development

SUN JianJian, WU ZiHan & ZHONG Tao

Collaborative Innovation Center of Genetics and Development, State Key Laboratory of Genetic Engineering, School of Life Sciences, Fudan University, Shanghai 200438, China

Cilia are extracellular organelles that protrude from the cell surface and are present in the epithelial cells lining every organ. The cilium structure is conserved, containing a ciliary membrane and microtubule-based axoneme. There are two types of cilia, including 9+2 motile cilia and 9+0 primary cilia. Cilia play important roles in embryogenesis, heart and other visceral organ development, and human physiological and pathological processes. Our studies showed that prostaglandin signaling plays a role in ciliogenesis and heart development. After being exported from cells through LKT/ABCC4 transporters, prostaglandin E2 upregulates intracellular cAMP synthesis through the G-protein-coupled receptor EP4 on the cilium. This increases the anterograde velocity of intraflagellar transport and regulates the left-right asymmetry of heart and other organs. Cilia defects cause a variety of human diseases including congenital heart disease, polycystic kidney disease, and retinal degeneration. This review outlines the various roles of cilia in signal transduction, organ development, and human ciliopathies.

cilia, cell signaling transduction, heart, organ development, PGE2, ciliopathies

doi: 10.1360/N052016-00134