

初级纤毛在细胞信号转导中的作用与机制

石文贵,马小妮,陈克明

兰州军区兰州总医院骨科研究所,甘肃 兰州 730050

[摘 要] 初级纤毛是一种存在于大多数哺乳动物细胞表面的特殊细胞器,在细胞分裂间期和 G₀ 期通过中心粒锚定于细胞表面。近年来的研究表明,初级纤毛作为一种位于细胞表面的信号感受器官,在信号转导与疾病发生中起到重要作用,已日益成为国际性研究热点。本文综述了初级纤毛的微结构及其伴随细胞周期重建与解体的过程,着重讨论了初级纤毛在 PDGFR $\alpha\alpha$ (platelet -derived growth factor receptor $\alpha\alpha$)、Hh(Hedgehog)、Wnt 信号通路中的作用以及相关研究进展,展望了初级纤毛今后的研究趋势。

[关键词] 纤毛;信号处理,计算机辅助;构效关系;细胞器;染色与标记;基因;显微镜检查/仪器和设备;信号传导;综述

[中图分类号] Q25 **[文献标志码]** A

The role of primary cilium in signal transduction and its mechanism

SHI Wen-gui, MA Xiao-ni, CHEN Ke-ming (*Institute of Orthopedics, PLA Lanzhou Command General Hospital, Lanzhou 730050, China*)

Corresponding author: CHEN Ke-ming; E-mail: chkeming@aliyun.com.cn

[Abstract] The primary cilium is a solitary and special organelle that emanates from the cell surface of most mammalian cells, which is anchored to the cell by mother centriole during the interphase and G₀ of cell cycle. Recent studies have revealed that the primary cilium is a sensory organelle to receive extracellular signals and plays a key role in the signal transduction and pathogenesis of diseases. This review presents the structure and the forming process of the primary cilium during cell cycle. The signal transductions associated with primary cilium, including platelet-derived growth factor receptor $\alpha\alpha$, hedgehog, Wnt are discussed and the relevant researches in the future are proposed.

[Key words] Cilia; Signal processing, computer-assisted; Structure-activity

收稿日期:2013-10-03 接受日期:2013-11-11 在线优先出版日期:2014-04-15

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81270963)。

作者简介:石文贵(1989-),男,硕士研究生,主要从事初级纤毛在骨质疏松治疗中的作用研究;E-mail: shi wg@ aliyun.com

通讯作者:陈克明(1968-),男,博士,主任技师,主要从事骨质疏松的预防与治疗相关研究;E-mail: chkeming@ aliyun.com.cn

relationship; Organelles; Staining and labeling; Genes; Microscopy/instrumentation; Signal transduction; Review

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2014, 43(3): 359-365.]

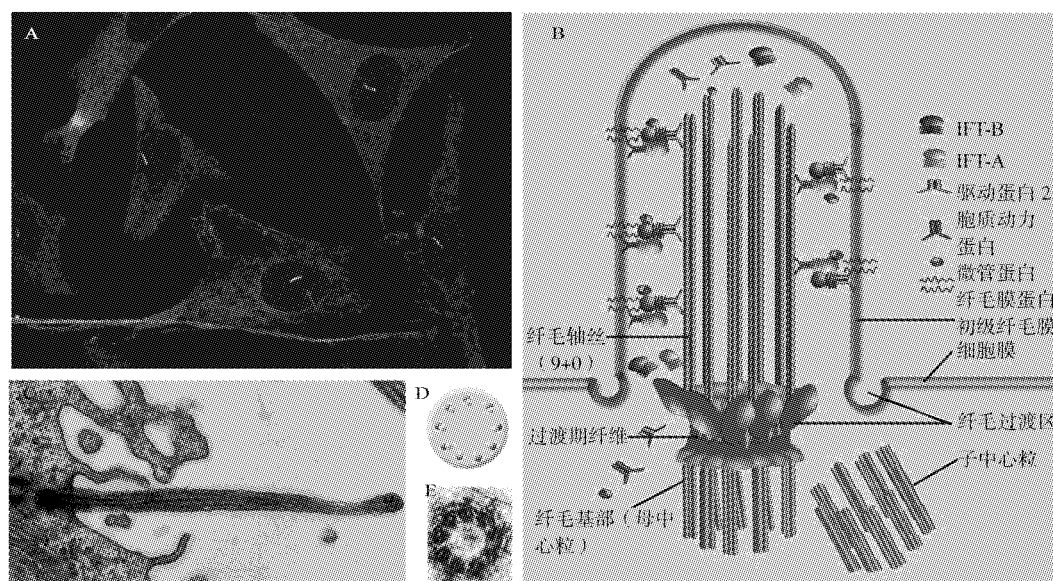
初级纤毛(primary cilium)作为一种突出于细胞表面的细胞器,早在一百多年前就已发现,但直到1968年才由 Sergei Sorokin 命名为初级纤毛。多年来,人们已在多种哺乳动物细胞中发现这种无运动功能的纤毛结构^[1-3],然而直到今天,对其功能的解释依然没有定论。关于初级纤毛的功能主要存在以下几种假说:①初级纤毛由细胞中具有运动功能的鞭毛或者纤毛退化而来,并没有重要的生物学意义;②初级纤毛的解体与重建过程分别与细胞分裂期和间期相对应,初级纤毛可以作为细胞周期调控的“检验点”^[4];③初级纤毛是一种信号敏感型细胞器,其包含多种信号的受体、离子通道和转运蛋白,同时也是多种信号通路的调节器,初级纤毛异常将导致多种疾病的发生。

越来越多的实验研究证明,第二、三种假说更符合事实^[5-7],对于初级纤毛的深入研究有可能极大丰富有关信号转导机制的知识,并促进对发病机制的了解。我们结合目前已有的文献,介绍初级纤毛的基本结构、发生与解体的过程及其在几种信号转导途径中的研究进展。

1 初级纤毛的基本结构

动物细胞表面存在两种纤毛,一类是9+2式的结构,另一类是9+0式的结构。后者的纤毛不含轴丝动力蛋白,因而大多没有运动功能。初级纤毛属于9+0式的不能运动的纤毛^[8],图1为初级纤毛及其结构示意图。

1.1 初级纤毛基部



A: 在激光共聚焦扫描显微镜下拍摄到的成骨细胞初级纤毛(红色箭头所示),免疫荧光下初级纤毛呈绿色,细胞核被 DAPI 染成蓝色($\times 80$); B: 初级纤毛微结构示意图; C: 神经胶质细胞初级纤毛电镜图^[9]; D: 初级纤毛轴丝9+0结构示意图; E: 初级纤毛轴丝的横切电镜图^[10].

图1 初级纤毛及其结构示意图

Fig. 1 Primary cilium and its schematic structure

初级纤毛基部为初级纤毛处于细胞内的部分,由中心体母中心粒构成。当细胞分裂期结束之后,中心体移向细胞表面,其中母中心粒与高尔基体产生的囊泡结合,在母中心粒的顶端生长出纤毛轴丝

形成初级纤毛,母中心粒则成为初级纤毛的基部,并通过纤毛过渡区与纤毛轴丝相连^[11-12]。

1.2 初级纤毛颈部

纤毛颈部是初级纤毛与细胞膜相接触的部

位。纤毛基部的母中心粒为三联体微管,而初级纤毛轴丝为二联体微管,两者之间由Y型的连接结构连接,上下呈红酒杯型,称之为纤毛过渡区。初级纤毛颈部含多种与纤毛轴丝、Y连接结构等形成有关的蛋白,并且与鞭毛运输系统的产生密切相关^[13-14]。

1.3 初级纤毛轴丝

纤毛轴丝是初级纤毛的主体部分,由9+0式的二联体微管构成。每组二联体微管分为A管和B管:A管为完全微管,由13个微管蛋白束构成;B管为不完全微管,仅含有10个微管蛋白束,另外3个与A管共用^[15]。当初级纤毛轴丝延长时, $\alpha\beta$ 微管蛋白二聚体不断在轴丝的顶端组装,从而使纤毛轴丝不断延长形成初级纤毛^[16]。

1.4 鞭毛运输(intraflagellar transport,IFT)系统

IFT系统是存在于纤毛轴丝与纤毛膜之间的双向运输系统,它在进化上非常保守,对于初级纤毛的生长和维持非常重要。IFT系统主要由动力蛋白(驱动蛋白2与胞质动力蛋白2)和两种蛋白复合体(IFT-A与IFT-B)构成。驱动蛋白2和IFT-B形成的复合体负责将构建纤毛所需的蛋白由纤毛基部运送到纤毛顶部,胞质动力蛋白2与IFT-A形成的复合体运输方向则相反^[17-18]。

2 初级纤毛的发生与解体过程

组成初级纤毛基部的中心粒,在分裂期也是形成纺锤体的中心体的组成部分,当细胞进入分裂期时,初级纤毛解体,直到细胞再次进入G₀期时,初级纤毛重新组装^[19]。初级纤毛的形成过程如下:

(1)当细胞分裂结束进入G₀期时,中心体开始移向细胞表面,其中母中心粒的末端与高尔基体中分泌的囊泡相连,形成一个花蕾状结构,纤毛轴丝开始在中心粒顶端生长,从而使花蕾的顶端不断伸长,促使囊泡膜与细胞膜相互接触,形成纤毛过渡区^[20]。

(2)当纤毛过渡区形成之后,纤毛轴丝穿出细胞膜继续生长,形成一种有纤毛膜包裹的9+0式的纤毛轴丝,直到达到稳定的长度。

(3)纤毛轴丝周围逐渐形成IFT系统,将初级纤毛所需的微管蛋白、放射性轮辐蛋白以及膜蛋白等运输到初级纤毛的顶部,为初级纤毛生长和维持提供所需的原料。初级纤毛过渡区的过渡

纤维将细胞内部的IFT蛋白源源不断地聚集在纤毛的颈部,从而保证IFT系统的正常运行^[21-22]。

(4)纤毛轴丝在生长的过程中也伴随着纤毛膜的延伸。当母中心粒与高尔基体的囊泡形成花蕾结构之后,囊泡的上下两层膜在轴丝延伸过程中开始靠近,形成一个具有内外两层膜的囊腔^[1]。随着初级纤毛的生长,囊腔的外层膜与细胞膜融合,形成前初级纤毛膜,用于补充初级纤毛的生物膜成分。而内层膜则与纤毛轴丝共同形成初级纤毛,成为真正的初级纤毛膜^[23-24]。

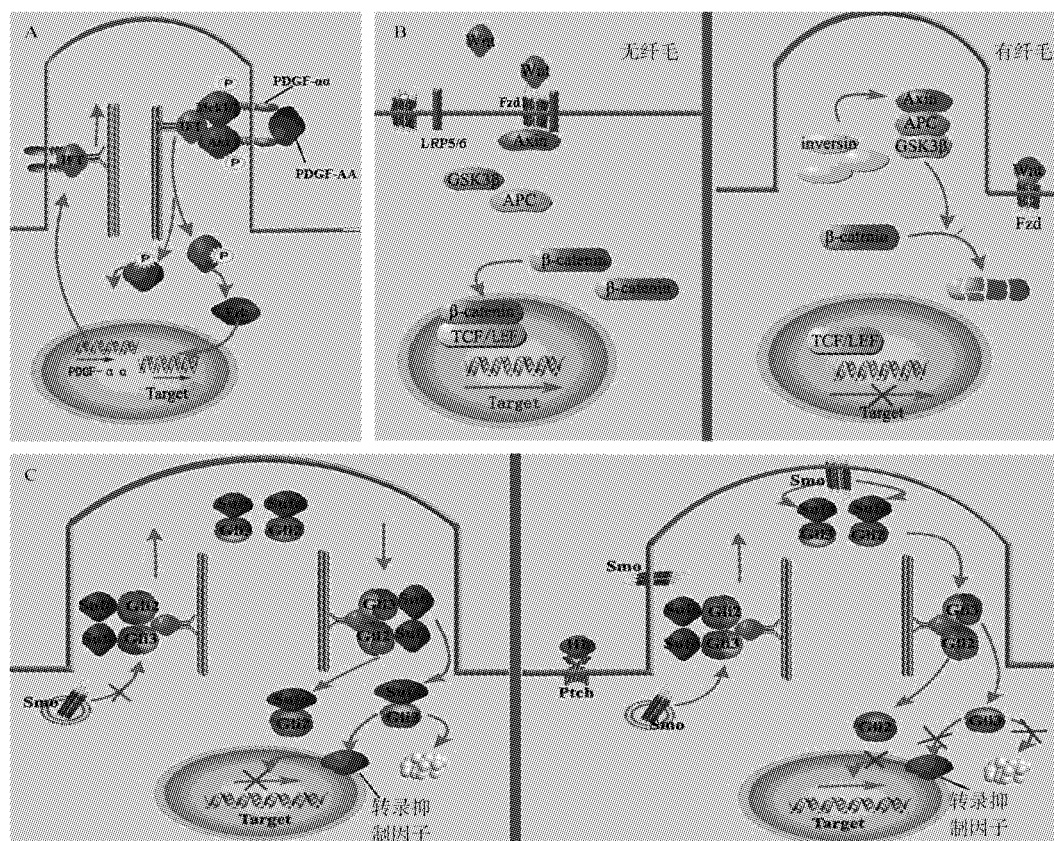
3 初级纤毛在信号转导中的重要作用

3.1 初级纤毛与PDGFR $\alpha\alpha$ 信号通路

血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)信号通路在细胞增殖、凋亡、迁移等过程中发挥着重要作用。该信号通路主要由4种配体(PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C、PDGF-D)和两种酪氨酸激酶受体(PDGFR α 、PDGFR β)构成,初级纤毛是PDGFR $\alpha\alpha$ 信号通路的重要组成部分^[25](图2A)。

研究表明,PDGFR α 只有在细胞间期或G₀期大量存在,并且定位于初级纤毛中。细胞外的配体PDGF-AA与初级纤毛表面的受体PDGFR $\alpha\alpha$ 结合,促使受体的720和742位的酪氨酸残基磷酸化^[26]。磷酸化的Y720能够与带有SH2结构域的adaptor结合,进而通过Ras将丝裂原活化蛋白激酶1/2(MEK1/2)磷酸化激活。激活的MEK1/2通过IFT系统被运送到纤毛基部并且激活细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2),进而启动相应基因的表达。磷酸化的Y742能够结合p85蛋白,形成的复合体通过磷脂酰肌醇激酶PI3K激活PI3K/AKT信号通路,启动一系列靶基因的表达。当与细胞周期调控相关的基因被PDGFR $\alpha\alpha$ 信号通路激活之后,细胞开始由细胞间期向细胞分裂期转变,这时纤毛基部的中心粒离开纤毛参与形成纺锤体,初级纤毛解体,定位于初级纤毛表面的PDGFR $\alpha\alpha$ 受体也随之消失,PDGFR $\alpha\alpha$ 信号通路中断^[27-28]。

Schneider等^[29]的研究表明,Tg737Orpk突变大鼠的成纤维细胞由于缺乏具有正常功能的初级纤毛,PDGFR α 表达上调的能力丧失,并且在PDGF-AA的作用下,PDGFR $\alpha\alpha$ 和MEK1/2-ERK1/2通路也无法被激活。同样,Clement等^[30]



A: 初级纤毛与 PDGFR $\alpha\alpha$ 信号通路; B: 初级纤毛与 Wnt 信号通路; C: 初级纤毛与 Hh 信号通路。

图2 与初级纤毛有关的信号通路示意图

Fig.2 Signal pathways associated with primary cilium

也报道,初级纤毛的起始信号通过 PDGFR $\alpha\alpha$ 激活 PI3K/AKT 和 MEK1/2- ERK1/2 两条信号通路,引起细胞骨架重组,从而影响细胞迁移。

3.2 初级纤毛与 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路在干细胞增殖、细胞分化、迁移等过程中发挥着重要作用。Wnt 通路主要分为经典和非经典两种,经典型即 Wnt/ β 联蛋白 (β -catenin) 通路,非经典型是不依赖于 β 联蛋白的信号通路,主要指 Wnt/平面细胞极性 (PCP) 通路^[31,32] (图 2B)。

大量研究表明,初级纤毛能够抑制经典 Wnt 通路,降低 β 联蛋白的表达,将其转变为非经典的 Wnt 信号通路。同样,非经典 Wnt/PCP 信号通路的传递也必须有初级纤毛的参与。当细胞去除初级纤毛后,细胞分泌的 Wnt 配体与细胞表面受体 Fzd 家族以及低密度脂蛋白受体相关蛋白 (LRPS/LRP6) 受体结合形成复合物,使细胞内的 Dsh 蛋白磷酸化,激活的 Dsh 蛋白能够抑制结肠癌抑制因子 (APC)、糖原合成激酶-3 β (GSK-3 β)、

轴蛋白 Axin 组成的复合物的激酶活性,引起 β 联蛋白在细胞内的积累, β 联蛋白进入细胞核内与 T 细胞因子/淋巴增强因子 (TCF/LEF) 形成复合物,激活下游基因的转录。当初级纤毛存在时,外界信号传递到初级纤毛表面,导致初级纤毛内的 inversin 蛋白大量增加, inversin 蛋白抑制 Dsh 蛋白的活性,进而促使 APC、GSK-3 β 、Axin 形成复合物。该复合物的激酶活性促使 β 联蛋白泛素化而降解^[33-35]。同样,初级纤毛还可以利用其 IFT 系统影响 Wnt 信号通路相关蛋白的空间定位来调节 Wnt 信号通路。例如 Jbn 蛋白是一种重要的 Wnt 通路调节蛋白,能够帮助 β 联蛋白核转位,初级纤毛中的 IFT 系统能够促使 Jbn 从细胞核中转移的初级纤毛内部,从而阻止了 β 联蛋白的核转位,减弱了经典 Wnt 通路的传递^[36]。Saadi-Kheddouci 等^[35]报道,初级纤毛中多囊蛋白突变丢失,不仅导致初级纤毛功能丧失,而且将激活经典 Wnt 信号通路,导致 β 联蛋白表达并且积累,从而促进细胞增殖,导致肾囊肿的产生。Caron

等^[38]报道,Wnt 信号通路的阻断剂不仅能抑制非经典 Wnt 信号通路,而且可以抑制纤毛合成相关蛋白的表达,导致初级纤毛的长度变短,功能丧失,进而导致小鼠胰腺管的膨大。

3.3 初级纤毛与 Hh (Hedgehog) 信号通路

Hh 信号通路在胚胎发育过程中发挥着重要作用,对于身体左右轴对称的建立、神经管的闭合以及四肢、牙齿、脾、肺等组织器官的形成具有重要意义。当 Hh 脂蛋白配体存在时,该配体能够与跨膜受体蛋白 Patched 蛋白 (Ptc1) 结合,最后通过胶质瘤相关癌基因同源物 Gli 蛋白家族激活下游的目的基因^[39-40],Hh 信号通路必须依赖初级纤毛来进行传递(图 2C)。

Hh 信号通路中的 Gli 蛋白家族、G 蛋白偶联的磷酸化受体 Smoothened (Smo) 蛋白和 Gli 蛋白的负调节因子 Sufu 蛋白都位于初级纤毛内^[29]。当 Hh 信号通路未被激活时,Ptc1 受体与 Smo 蛋白结合,后者的活性被抑制,Hh 信号无法传递,导致 Gli3 蛋白分解成转录抑制因子,目的基因不能表达。而当 Hh 配体大量存在并与 Ptc1 受体结合时,Smo 蛋白被释放激活,并随 IFT 系统进入初级纤毛,激活 Sufu 蛋白并在初级纤毛内部形成 Smo-Sufu-Gli 复合物。Sufu 蛋白对 Gli 蛋白家族的抑制能力消失,并将 Gli2 和 Gli3 进行修饰激活。激活的 Gli2 和 Gli3 再通过 IFT 系统运入细胞质基质,从而阻止 Gli3 分解成转录抑制因子,激活目的基因的转录^[41-44]。

Chang 等^[45]利用 Ifi88^{fl/fl} 转基因大鼠将其软骨细胞的初级纤毛去除,结果细胞内 Hh 信号通路被抑制,后续研究证明初级纤毛是通过 Hh 信号通路来维持软骨的形成和发育的。Yoshimura 等^[46]利用共同培养的背神经结细胞和神经膜细胞证明,Hh 信号通路通过初级纤毛来调节髓鞘的形成,Hh 信号通路的激活/抑制因子,也需要初级纤毛来发挥作用。Huangfu 等^[47]报道,Ifi88、Ifi172、Ifi52 突变的大鼠与 Hh 信号通路分子突变的大鼠表现出相同的症状,如神经管发育缺陷、多指症等。

4 展 望

多年以来,初级纤毛的功能一直被忽视,近年发现其与多种信号通路密切相关,其作用开始受到重视。人们关心的问题包括:外界信号刺激导

致初级纤毛发生弯曲所产生的独特信号对于细胞的生物学研究是否有重大意义?为什么有许多信号受体和相关蛋白位于初级纤毛内,它们是怎样发挥作用的?既然初级纤毛的发生与细胞周期密切相关,那么初级纤毛是否能够调控细胞周期?

我们认为,初级纤毛通过调整摆动方向和弯曲程度的方式可以产生独特的信号,这是初级纤毛所特有的。本课题组研究发现特定电磁场能够显著促进体外培养成骨细胞分化,但其分子机制还不明确^[48],而初级纤毛为我们阐明电磁场这一机制提供了新的思路。其次,初级纤毛感受外界刺激后,其膜上的许多信号受体和离子通道被激活,激活的信号分子通过 IFT 系统运出纤毛内腔,作用于纤毛基体或中心粒,激活或抑制中心体中的蛋白,进而调控高尔基体的囊泡运输,这种方式不仅可以调节细胞内的转录因子,还可以通过囊泡向细胞外分泌蛋白,以调控细胞的连接与迁移。这种特殊的信号转导方式为初级纤毛所特有,这也许是许多信号通路受体定位于初级纤毛的原因^[4]。第三,当初级纤毛未解体时,中心粒就无法从其基部离开,细胞也就不能进入正常的分裂周期,细胞分裂受到抑制,这有可能为癌症治疗提供新的手段^[12]。

参考文献:

- [1] SOROKIN S. Centrioles and the formation of rudimentary cilia by fibroblasts and smooth muscle cells [J]. *J Cell Biol*, 1962, 15(2): 363-377.
- [2] EZAN J, LASVAUX L, GEZER A, et al. Primary cilium migration depends on G-protein signalling control of subapical cytoskeleton [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(9): 1107-1115.
- [3] ISHIKAWA H, THOMPSON J, YATES J R 3rd, et al. Proteomic analysis of mammalian primary cilia [J]. *Curr Biol*, 2012, 22(5): 414-419.
- [4] SATIR P, PEDERSEN L B, CHRISTENSEN S T. The primary cilium at a glance [J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(4): 499-503.
- [5] SATIR P, CHRISTENSEN S T. Structure and function of mammalian cilia [J]. *Histochem Cell Biol*, 2008, 129(6): 687-693.
- [6] INSINNA C, BESHARSE J C. Intraflagellar transport and the sensory outer segment of vertebrate photoreceptors [J]. *Dev Dyn*, 2008, 237(8): 1982-1992.
- [7] 曹木青, 潘俊敏. 纤毛及纤毛相关疾病研究进展

- [J]. 中国细胞生物学学报, 2012, 34(9): 849-856.
- CAO Mu-qing, PAN Jun-ming. Cilia and Ciliopathies [J]. **Chinese Journal of Cell Biology**, 2012, 34(9): 849-856. (in Chinese)
- [8] NAULI S M, ZHOU J. Polycystins and mechanosensation in renal and nodal cilia [J]. **Bioessays**, 2004, 26(8): 844-856.
- [9] ALVAREZ-BUYLLA A, GARCIA-VERDUGO J M, MATEO A S, et al. Primary neural precursors and intermitotic nuclear migration in the ventricular zone of adult canaries [J]. **J Neurosci**, 1998, 18(3): 1020-1037.
- [10] JENSEN C G, POOLE C A, MCGLASHAN S R, et al. Ultrastructural, tomographic and confocal imaging of the chondrocyte primary cilium in situ [J]. **Cell Biol Int**, 2004, 28(2): 101-110.
- [11] 陈成雯, 郁胜强. 初级纤毛对骨骼发育的影响 [J]. 临床军医杂志, 2009, 37(4): 723-725.
- CHEN Cheng-wen, YUN Sheng-qiang. Effect of primary cilia on bone development [J]. **Clinical Journal of Medical Officer**, 2009, 37(4): 723-725. (in Chinese)
- [12] BORNENS M. The centrosome in cells and organisms [J]. **Science**, 2012, 335 (6067): 422-426.
- [13] HUFNAGEL L. Freeze-fracture analysis of membrane events during early neogenesis of cilia in tetrahymena: changes in fairy-ring morphology and membrane topography. [J]. **J Cell Sci**, 1983, 60(1): 137-156.
- [14] FISCH C, DUPUIS-WILLIAMS P. Ultrastructure of cilia and flagella-back to the future [J]. **Biol Cell**, 2011, 103 (6): 249-270.
- [15] SATIR P, CHRISTENSEN S T. Overview of structure and function of mammalian cilia [J]. **Annu Rev Physiol**, 2007, 69: 377-400.
- [16] 翟中和, 王喜忠, 丁明孝. 细胞生物学 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2007: 296.
- ZHAI Zhong-he, WANG Xi-zhong, DING Ming-xiao. **Cell biology** [M]. Beijing: Higher Education Press, 2007: 296. (in Chinese)
- [17] ENGEL B D, ISHIKAWA H, WEMMER K A, et al. The role of retrograde intratlagellar transport in flagella assembly, maintenance, and function [J]. **J Cell Biol**, 2012, 199(1): 151-167.
- [18] Mencarelli C, Mitchell A, Leoncini R, et al. Isolation of intraflagellar transport trains [J]. **Cytoskeleton (Hoboken)**, 2013, 70 (8): 439-452.
- [19] KOBAYASHI T, DYNLACHT B D. Regulating the transition from centriole to basal body [J]. **J Cell Biol**, 2011, 193(3): 435-444.
- [20] CHIH B, LIU P, CHINN Y, et al. A ciliopathy complex at the transition zone protects the cilia as a privileged membrane domain [J]. **Nat Cell Biol**, 2011, 14(1): 61-72.
- [21] Rosenbaum J L, Child F M. Flagellar regeneration in protozoan flagellates [J]. **J Cell Biol**, 1967, 34(1): 345-364.
- [22] DEANE J A, COLE D G, SEELEY E S, et al. Localization of intraflagellar transport protein IFT52 identifies basal body transitional fibers as the docking site for IFT particles [J]. **Curr Biol**, 2001, 11(20): 1586-1590.
- [23] NACHURY M V, SEELEY E S, JIN H. Trafficking to the ciliary membrane: how to get across the periciliary diffusion barrier? [J]. **Annu Rev Cell Dev Biol**, 2010, 26: 59-87.
- [24] WILLIAMS C L, LI C, KIDA K, et al. MKS and NPHP modules cooperate to establish basal body/transition zone membrane associations and ciliary gate function during ciliogenesis [J]. **J Cell Biol**, 2011, 192(6): 1023-1041.
- [25] YU J, USTACH C, KIM H R. Platelet-derived growth factor signaling and human cancer [J]. **J Biochem Mol Biol**, 2003, 36(1): 49-59.
- [26] SCHNEIDER L, CLEMENT C A, TEILMANN S C, et al. PDGFR α signaling is regulated through the primary cilium in fibroblasts [J]. **Curr Biol**, 2005, 15(20): 1861-1866.
- [27] CHRISTENSEN S T, PEDERSEN S F, SATIR P, et al. The primary cilium coordinates signaling pathways in cell cycle control and migration during development and tissue repair [J]. **Curr Top Dev Biol**, 2008, 85: 261-301.
- [28] HOU S, HAN Y G. Primary Cilia and Brain Cancer [M]. **Springer Netherlands**, 2013: 209-228.
- [29] SCHNEIDER L, CLEMENT C A, TEILMANN S C, et al. PDGFR α signaling is regulated through the primary cilium in fibroblasts [J]. **Curr Biol**, 2005, 15(20): 1861-1866.
- [30] CLEMENT D L, MALLY S, STOCK C, et al. PDGFR α signaling in the primary cilium regulates NHE1-dependent fibroblast migration via coordinated differential activity of MEK1/2-ERK1/2-p90RSK and AKT signaling pathways [J]. **J Cell Sci**, 2013, 126(4): 953-965.
- [31] 韩萍萍, 郑若男. Wnt 信号通路及其与疾病的关系 [J]. 生物技术通报, 2009, 11: 13-15.
- HAN Ping-ping, ZHENG Ruo-nan. Wnt signal pathway and its role in disease [J]. **Biotechnology**

- Bulletin, 2009, 11: 13-15. (in Chinese)
- [32] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/ β -catenin signaling and disease [J]. **Cell**, 2012, 149(6): 1192-1205.
- [33] MICHAUD E J, YODER B K. The primary cilium in cell signaling and cancer [J]. **Cancer Res**, 2006, 66(13): 6463-6467.
- [34] OH E C, KATSANIS N. Context-dependent regulation of Wnt signaling through the primary cilium [J]. **J Am Soc Nephrol**, 2013, 24(1): 10-18.
- [35] LANCASTER M A, GLEESON J G. The primary cilium as a cellular signaling center: lessons from disease [J]. **Curr Opin Genet Dev**, 2009, 19(3): 220-229.
- [36] LANCASTER M A, SCHROTH J, GLEESON J G. Subcellular spatial regulation of canonical Wnt signalling at the primary cilium [J]. **Nat Cell Biol**, 2011, 13(6): 700-707.
- [37] SAADI-KHEDDOUCI S, BERREBI D, ROMAGNOLO B, et al. Early development of polycystic kidney disease in transgenic mice expressing an activated mutant of the beta-catenin gene [J]. **Oncogene**, 2001, 20(42): 5972-5981.
- [38] CANO D A, MURCIA N S, PAZOUR G J, et al. Orpk mouse model of polycystic kidney disease reveals essential role of primary cilia in pancreatic tissue organization [J]. **Development**, 2004, 131(14): 3457-3467.
- [39] COHEN M M JR. The hedgehog signaling network [J]. **Am J Med Genet A**, 2003, 123(1): 5-28.
- [40] BRISCOE J, THÉRON P P. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease [J]. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 2013, 14(7): 416-429.
- [41] 杨森, 刘晓晖, 雷志勇, 等. 初级纤毛在 Shh 和 PDGFR α 信号转导通路中对肿瘤的作用 [J]. **河北医科大学学报**, 2008, 29(1): 143-145.
- YANG Seng, LIU Xiao-hui, LEI Zhi-yong. The function of primary cilia on tumors in Shh and PDGFR α signal transduction [J]. **Journal of Hebei Medical University**, 2008, 29(1): 143-145.
- [42] HAYCRAFT C J, BANIZS B, AYDIN-SON Y, et al. Gli2 and Gli3 localize to cilia and require the intraflagellar transport protein polaris for processing and function. [J]. **PLoS Genet**, 2005, 1(4): e53.
- [43] BARAKAT B, YU L, LO C, et al. Interaction of smoothened with integrin-linked kinase in primary cilia mediates Hedgehog signaling [J]. **EMBO Rep**, 2013, 14(9): 837 - 844.
- [44] 张健, 毕新岭, 顾军. 初级纤毛的若干研究进展 [J]. **武汉大学学报: 医学版**, 2012, 33(5): 753-757.
- ZHANG Jian, BI Xin-ling, GU Jun. Several research advance in the primary cilium [J]. **Medical Journal of Wuhan University**, 2012, 33(5): 753-757. (in Chinese)
- [45] CHANG C F, RAMASWAMY G, SERRA R. Depletion of primary cilia in articular chondrocytes results in reduced Gli3 repressor to activator ratio, increased Hedgehog signaling, and symptoms of early osteoarthritis [J]. **Osteoarthritis Cartilage**, 2012, 20(2): 152-161.
- [46] YOSHIMURA K, TAKEDA S. Hedgehog signaling regulates myelination in the peripheral nervous system through primary cilia [J]. **Differentiation**, 2012, 83(2): S78-S85.
- [47] HUANGFU D, ANDERSON K V. Cilia and Hedgehog responsiveness in the mouse [J]. **Proc Natl Acad Sci U S A**, 2005, 102(32): 11325-11330.
- [48] ZHOU J, MING L G, GE B F, et al. Effects of 50 Hz sinusoidal electromagnetic fields of different intensities on proliferation, differentiation and mineralization potentials of rat osteoblasts [J]. **Bone**, 2011, 49: 753-761.

[本文编辑 蒋婉洁]