

初级纤毛与牙颌颌面发育的相关性研究进展

郭阁,何苇

遵义医学院附属口腔医院,贵州 遵义(563003)

【摘要】 初级纤毛是一种突出于细胞表面能接收和传导多种细胞信号的细胞器。近一个世纪以来,初级纤毛被视为一个孤立细胞器以及退化结构。然而,目前研究发现初级纤毛可能是一个基本的细胞感受器,能够从微环境中检测和传导机械和化学信息,且与口腔健康息息相关,因其结构或功能异常所导致的口腔疾病也引起了人们的重视。本文结合初级纤毛与牙颌颌面部发育的相关性研究进展作一综述。

【关键词】 初级纤毛; 纤毛内转运系统; 牙发育; 颌颌面发育; 口腔疾病

【中图分类号】 R783.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2016)04-251-03

【引用著录格式】 郭阁,何苇. 初级纤毛与牙颌颌面发育的相关性研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(4): 251-253.

初级纤毛自人类发现以来,一直被认为是没有任何功能的退化器官而被忽视,直到发现其纤毛内转运系统和人类多囊肾疾病有关联才引起人们的注意^[1]。初级纤毛像“短天线”一样突出于细胞表面,通过纤毛膜表面的特殊受体感受多种细胞外信号,比如生长因子和激素等,并将这些信号信息传至细胞核内,在胚胎期和出生后许多重要器官的形成过程中发挥了重要的作用^[2]。近期研究表明,初级纤毛至少由1000多种蛋白质组成,可见其结构、形成和调控机制是非常复杂的,这也预示着初级纤毛具有强大的功能和作用^[3]。现在普遍认为,初级纤毛调节多种细胞的增殖、分化、分裂和迁移等^[4-5],参与了脊髓动物胚胎期牙颌颌面部的正常发育过程。

1 纤毛的生物学特征

1.1 纤毛的结构

纤毛是细胞游离面伸出的粗而长的突起,一般长约2~10 μm,直径大约为0.25 μm,广泛存在于原始生物到哺乳动物所有极性细胞的表面。根据结构和功能可将纤毛分为3大类:运动纤毛、节点纤毛和初级纤毛。运动纤毛由9对二联微管围绕中央2根单独微管构成(9+2结构),而初级纤毛和节点纤毛

无中央微管(9+0结构)。每个细胞中可以有很多运动纤毛但却只有一根初级纤毛(除非细胞正处于分裂期)^[6]。初级纤毛由纤毛膜、轴丝和纤毛基质3部分构成。结构上纤毛膜由细胞膜延伸包绕轴丝而形成,但成分与细胞膜有差异,其表面含有多种特异性受体、信号转导蛋白和离子通道等,对纤毛发挥生理功能具有重要的作用;轴丝则是纤毛的骨架结构,由9排环形排列的微管束及其附属蛋白构成;纤毛基质则是纤毛中胶态的基底物质,由水、无机盐、可溶性蛋白等组成,充填于纤毛膜与轴丝之间。在纤毛中,其基部的特殊结构称为基体,即活动的中心粒,它由细胞中能形成纺锤体的中心粒所形成。基体顶端与纤毛基部之间为纤毛的过渡区(transition zone, TZ),由9个圆筒状三联体微管构成,相邻的微管由连接丝相连,它就像“纤毛门”能调节蛋白进入纤毛和纤毛的位置而影响其生物学功能^[7-8]。

1.2 初级纤毛相关蛋白

初级纤毛是一种特殊的细胞器,当细胞处于G₀期时,其在活动的中心粒上形成,并随着细胞周期动态地进行组装和分解。研究表明,纤毛的形成和功能依赖于纤毛内转运系统(intraflagellar transport, IFT)^[9]。IFT的功能由多蛋白复合物所调节,具有在纤毛中沿着轴丝进行双向物质运输的功能,它能驱动小分子物质从纤毛基底到纤毛顶部(正向转运)和纤毛顶部到纤毛基底(逆向转运)^[10]。多蛋白复合物由IFT动力蛋白、IFT复合物、BBSome和运载货物

【收稿日期】2015-08-30; 【修回日期】2015-11-04

【基金项目】国家自然科学基金(81360165)

【作者简介】郭阁,住院医师,硕士, Email:864096032@qq.com

【通讯作者】何苇,副主任医师,博士, Email:heweichenhui@163.com

组成, kinesin-II 和 dynein-2 分别为正向转运和逆向转运的 IFT 动力蛋白, 在脊髓动物中发现 kinesin-II 有 kinesin-II 蛋白家族 A (KIF3A)/KIF3B/kinesin 关联蛋白 (KAP3) 和 KIF3A/KIF3C/KAP3 两种形式^[11]; 而 dynein-2 由重链 (DYNC2H1)、中链 (D2IC)、轻中链 (D2LIC) 和轻链 (LC) 构成^[12]。IFT 复合物作为接合器连接“所运载的货物”与 IFT 动力蛋白, 分为复合物 A (IFT-A) 和复合物 B (IFT-B) 两种。复合物 A 与 dynein-2 结合参与完成纤毛内逆向转运; 而复合物 B 与 kinesin-II 结合共同完成纤毛内的正向转运。

BBSome 复合物由 7 个高度保守的 BBS 蛋白组成, 是纤毛基体部位的组件, 它参与组装 IFT-A 和 IFT-B 复合物, 在纤毛的形成和纤毛内转运过程中是不可或缺的。纤毛中有 1000 多种蛋白成分, 研究表明^[13], 纤毛不能自身合成所需物质, 故其通过 IFT 系统将细胞浆内合成的多功能蛋白 (微管蛋白、放射性轮辐蛋白以及膜蛋白等) 转运至纤毛的顶部, 纤毛的这些相关蛋白为其生长和维持正常的生理功能提供所需的原料。

1.3 初级纤毛的功能

20 世纪中期以前, 人们一直认为初级纤毛是运动纤毛的退化器官, 没有生物学功能, 直到现在运用共聚焦显微镜观察荧光标记的微管蛋白后, 才发现它有重要的感官和信号传导功能^[14]。初级纤毛膜上分布着许多受体和离子通道, 如多囊蛋白 (polycystin, PC) PC-1 和 PC-2 以及 Hh 和 Wnt 信号通路的组成部件等^[15], 初级纤毛如同“天线”传导外界信息至细胞内。因此, 纤毛是理想的感受器, 通过感受机械能、渗透压、温度及化学刺激的变化, 从而参与调控多种细胞的增殖、分化、分裂和迁移等^[4,5], 影响动物多种组织和器官的发育及体内平衡。

2 初级纤毛与牙颌面部发育相关研究

2.1 初级纤毛在成牙本质细胞中的作用

吴声等^[16]在成牙本质细胞在牙感觉传导中作用的研究中提出初级纤毛有可能参与了成牙本质细胞 (odontoblast, OD) 的感觉传导过程。Thivichon-Prince 等^[17]在体内外实验中均有发现 OD 表达纤毛内部的主要蛋白, 从而表明 OD 具有初级纤毛细胞器结构。其结构与中心粒相似, 并和高尔基复合体密切相关。Ascenzi 等^[18]研究发现软骨细胞的纤毛为机械传感器, 通过初级纤毛对外界机械刺激的感知, 导致软骨细胞外基质的直接分泌, 从而建立了软骨生长板的组织各向异性。OD 初级纤毛平行于牙

本质壁, 顶端部分, 面向牙髓中心, 推测其也可能有细胞定向功能或定向分泌高尔基复合体分子的作用 (分泌形成牙本质基质), 如形成软骨一样。神经纤维和纤毛之间的密切关系已被多聚脒胺酸受体 (PC1 和 PC2) 的表达所证明, 在肾细胞中, 初级纤毛是一种液体流动传感器。因此推测 OD 上初级纤毛在牙本质应变和牙本质小管内的液体流动下会弯曲, 启动信号转导过程, 将刺激传递给与之关系密切的神经纤维。目前对初级纤毛在 OD 中的功能研究报道比较缺乏, 其具体的感觉功能尚需要进一步研究。

2.2 初级纤毛在牙齿发育过程中的作用

牙齿的发育与神经嵴细胞来源的外胚层上皮细胞和外胚间充质细胞之间的相互信号作用关系密切, 而初级纤毛处于该相互信号作用的核心地位。Liu 等^[19]发现, 在外胚间充质细胞的初级纤毛中, 选择性敲除 $Wnt^{Cre+} Kif3a^{f/f}$ 基因将使 Hh 信号表达下调, 而此时初级纤毛介导的 Wnt 信号却表达上调, 并反常地将信号传导至外胚层上皮细胞, 促使其内陷形成牙板与成釉器的发生。因此, 在外胚层上皮细胞和外胚间充质细胞之间, 初级纤毛整合调节 Hh 信号通路和 Wnt 信号通路参与牙的发育过程。

2.3 初级纤毛在颅颌面发育过程中的作用

初级纤毛在颅颌面部的正常发育过程中扮演着重要的角色, Bruggmann 等^[20]通过特异性敲除 IFT 相关蛋白基因 $Kif3a$ 使初级纤毛的结构和功能丧失, 来研究与颅颌面部发育密切相关的神经嵴细胞的变化, 发现初级纤毛功能的缺陷没有影响神经嵴细胞的迁移, 而是干扰了神经嵴细胞的分化最终引起颅骨发育不全、腭裂、无舌畸形和小下颌畸形等。

2.4 初级纤毛在颞下颌关节发育过程中的作用

颞下颌关节是颌面部唯一具有转动和滑动的左右双侧联动关节, 它的主要功能是参与咀嚼、语言、吞咽和表情等。咀嚼运动时, 关节要承受压力, 而在语言、表情时, 关节运动又需要非常灵活, 因此, 颞下颌关节具有一定的稳定性和多方向的活动。相关研究表明, 初级纤毛参与颞下颌关节的发育过程^[21]。在颞下颌关节发育早期, 髁状突软骨是下颌骨的主要生长区之一, 软骨细胞不断分裂、增殖使下颌骨及颞下颌关节正常生长发育。Kinumatsu 等^[21]发现, 初级纤毛定位于正常野生型小鼠髁状突软骨细胞的表面, 它能协调促进软骨细胞的成熟、膜内成骨以及髁状突软骨的正常发育; 而在初级纤毛结构和功能异常的情况下, 髁状突软骨细胞层将减少, 髁突形成和生长受到抑制, 与正常相比较为扁平。这就提示初级纤毛参与调节颞下颌关节正常发育的过程。

3 总结与展望

初级纤毛不是一个简单的退化器官,其具有一定生物学功能。由初级纤毛结构或功能异常而引起的人类疾病,称之为“纤毛病”。它结构的复杂性和广泛的感觉和信号活动使其在多种器官的形成和功能方面举足轻重。在胚胎发育过程中起着关键作用的 Hh 信号通路和 Wnt 信号通路^[22-23],在很大程度上依赖初级纤毛结构和功能的完整性,但参与口腔颌面部相关器官的发育的 Hh 信号通路和 Wnt 信号通路是否也通过初级纤毛介导传递还没有定论。

人类胚胎发育成熟后,由初级纤毛介导的 Hh 信号通路将会失活,如果出现不正常的激活也可使下游 VEGF、c-myc 等靶标基因异常表达,造成细胞的过度增殖,最终引起肿瘤的发生^[24-25]。Hh 通路的异常激活可引起髓母细胞瘤、胶质细胞瘤、乳腺癌和前列腺癌等肿瘤的发生。然而口腔颌面部良恶性肿瘤,如成釉细胞瘤、牙源性角化囊性瘤、舌癌和骨纤维肉瘤等是否也与初级纤毛有关尚不清楚。

现阶段,学者们在 IFT 及其相关蛋白,如 BBS 和 EVC 等参与组装纤毛的过程中取得了重大的进展。然而,IFT 相关蛋白在纤毛中所行使的功能方面研究甚少。相关纤毛蛋白基因突变引起的相应临床症状和综合征,也暗示着不同纤毛相关蛋白具有不同的功能。虽然目前揭示的与初级纤毛相关的口腔病变并不多见,但是它严重危害了人类的身体健康,也为社会带来了沉重的负担。因此,需要更加深入地研究初级纤毛的结构和功能,关注纤毛、解读纤毛,进一步揭示初级纤毛与牙颌颌面发育的关系。

参考文献

[1] Beales P, Jackson PK. Cilia-the prodigal organelle[J]. *Cilia*, 2012, 1(1): 1-3.

[2] Ishikawa H, Marshall WF. Ciliogenesis: building the cell's antenna [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2011, 12(4): 222-234.

[3] Hiroaki I, James T, Yates JR, et al. Proteomic analysis of mammalian primary cilia[J]. *Current Biology* Cb, 2012, 22(5): 414-419.

[4] Goto H, Inoko A, Inagaki M. Cell cycle progression by the repression of primary cilia formation in proliferating cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(20): 3893-3905.

[5] Pan JM, Seeger-Nukpezah T, Golemis EA. The role of the cilium in normal and abnormal cell cycles: emphasis on renal cystic pathologies [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(11): 1849-1874.

[6] Yehoshua E, Israel H, Oded E, et al. Epithelial sodium channels (ENaC) are uniformly distributed on motile cilia in the oviduct and the respiratory airways[J]. *Histochem Cell Biol*, 2012, 137(3): 339-353.

[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.

[8] Hoey DA, Downs M, Jacobs CR. The mechanics of the primary cilium: An intricate structure with complex function [J]. *J Biomech*, 2012, 45(1): 17-26.

[9] Scholey JM. Intraflagellar transport [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2003, 19: 423-443.

[10] Michael T, Sagar B, Esben L. Architecture and function of IFT complex proteins in ciliogenesis [J]. *Differentiation*, 2012, 83(2): S12-S22.

[11] Verhey KJ, Dishinger J, Kee HL. Kinesin motors and primary cilia [J]. *Biochem Soc Trans*, 2011, 39(5): 1120-1125.

[12] Rajagopalan V, D'Amico JP, Wilkes DE. Cytoplasmic dynein-2: from molecules to human diseases [J]. *Front Biol*, 2013, 8(1): 119-126.

[13] Kim S, Dynlacht BD. Assembling a primary cilium [J]. *Current Opinion in Cell Biology*, 2013, 25(4): 506-511.

[14] Nathalie F, Marlene L, Nadja S, et al. Specialized cilia in mammalian sensory systems [J]. *Cells*, 2015, 4(3): 500-519.

[15] Veland IR, Awan A, Pedersen LB, et al. Primary cilia and signaling pathways in mammalian development, health and disease [J]. *Nephron Physiol*, 2009, 111(3): 39-53.

[16] 吴声,刘梦娇,阙克华. 成牙本质细胞在牙感觉传导中作用的研究进展 [J]. *中华老年口腔医学杂志*, 2012, 10(2): 119-122.

[17] Thivichon-prince B, Couble ML, Giamarchi A, et al. Primary cilia of odontoblasts: possible role in molar morphogenesis [J]. *J Dent Res*, 2009, 88(10): 910-915.

[18] Ascenzi MG, Lenox M, Farnum C. Analysis of the orientation of primary cilia in growth plate cartilage: a mathematical method based on multiphoton microscopical images [J]. *J Struct Biol*, 2007, 158(3): 293-306.

[19] Liu B, Chen S, Cheng D, et al. Primary cilia integrate hedgehog and Wnt signaling during tooth development [J]. *J Dent Res*, 2014, 93(5): 475-482.

[20] Bruggmann SA, Allen NC, James AW, et al. A primary cilia-dependent etiology for midline facial disorders [J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(8): 1577-1592.

[21] Kinumatsu T, Shibukawa Y, Yasuda T, et al. TMJ Development and growth require primary cilia function [J]. *Dental Research*, 2011, 90(8): 988-994.

[22] 王亚楠,邹沙沙,李铮,等. 纤毛中 Hedgehog 信号调控机制研究进展 [J]. *上海交通大学学报*, 2013, 33(4): 502-505.

[23] 张蔓丽,卢彦平. 初级纤毛与 Wnt 信号通路相关性研究进展 [J]. *遗传*, 2015, 37(3): 233-239.

[24] 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.

[25] Kowal TJ, Falk MM. Primary cilia found on HeLa and other cancer cells [J]. *Cell Biol Int*, 2015, 39(11): 1341-1347.