

特约综述



纤毛(鞭毛)是基于细胞微管的一种亚细胞结构。它兼具细胞运动和细胞信号传导的作用,参与动物的发育、细胞分裂和维持各种器官的正常生理功能。纤毛的缺陷常导致多种人类疾病。我们以模式生物衣藻和动物细胞为材料,采用多种生物学手段,研究纤毛的形成、解聚机理、运动功能、信号传导及其在细胞分裂中的调控作用。我们的研究成果将有助于人们对纤毛相关疾病发病机理的认识,并对疾病的诊断和治疗具有一定的理论指导意义。

<http://life.tsinghua.edu.cn/faculty/faculty/315.html>

纤毛及纤毛相关疾病研究进展

曹木青 潘俊敏*

(清华大学生命科学学院,北京 100084)

摘要 纤毛是一种以细胞微管为主形成的突出于细胞表面的结构,分布于哺乳动物体内的大多数细胞。近年来研究发现,很多人类疾病都与纤毛结构、长度的失调相关,所以有关纤毛的研究是目前研究的热点领域。越来越多的证据证明,纤毛除了提供流体推动力参与细胞的运动功能之外,还具有信号传导的功能,在细胞生命活动的各个方面发挥着多种关键作用。它参与调控细胞生理活动、增殖与分化以及动物个体发育。因此,深入地探索纤毛调控机理对基础生物学理论的发展和人类纤毛相关疾病的攻克有重要意义。该文简要介绍了纤毛的结构、组装与解聚的机制、参与信号传导的功能以及纤毛缺陷同人类疾病的关系。

关键词 纤毛;纤毛功能;纤毛内运输;纤毛相关疾病

由于历史的原因,纤毛和鞭毛最早用来描述细胞表面的一种突起结构,其中包括细菌中的鞭毛、真核细胞表面的纤毛以及鞭毛。一般来讲,数目多且短的突起被称为纤毛,如纤毛虫表面的突起;数目少而长的则被称为鞭毛,如精子和细菌的鞭毛。但是真核生物的鞭毛与细菌的鞭毛结构不一样,而与纤毛的结构类似,都是由细胞微管组成的。因此,真核生物的鞭毛和纤毛属于一类细胞结构,在目前有关纤毛的研究中,真核细胞的鞭毛和纤毛两个名词互为通用。纤毛在进化上非常保守,广泛分布于从原生动物到脊椎动物的绝大多数物种的细胞表面^[1],而且不同物种的纤毛结构非常相似。最近的基因组和蛋白质组数据显示,至少1 000种蛋白存在于基体和纤毛中^[2-3],纤毛的复杂性可见一斑。这预示着纤毛的形成和调控机制是相当复杂的,它们的功能也是多种多样的。目前发现,人体的发育和许多疾病

都和纤毛相关。在此,我们根据现有的研究结果,对纤毛及纤毛相关疾病的研究进展进行总结和展望。

1 纤毛的结构、调控机制和功能

从进化上看,早期生活在水中的单细胞真核生物的祖先是具有纤毛的,纤毛的运动能力为生物体趋利避害起着重要作用。随着演化的进行,一些真菌和高等被子植物丧失了纤毛,但动物和一些低等植物却保留了纤毛结构^[4-5]。复杂的演化造就了千姿百态的生物体,但是纤毛却是非常保守的细胞器官,不同物种的纤毛结构非常类似。

国家自然科学基金(No.30830057, No.30988004)和国家重点基础研究发展计划(973)项目(No.2012CB945003)资助项目

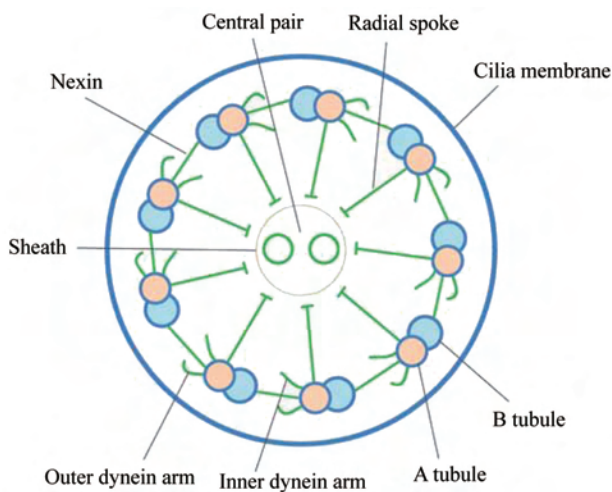
*通讯作者。Tel/Fax: 010-62771864, E-mail: panjunmin@tsinghua.edu.cn

1.1 纤毛的结构

有关纤毛结构的大部分知识是通过研究单细胞绿藻——衣藻得到的^[6-7]。纤毛结构大体上可以分为三部分:轴丝、纤毛基质和纤毛膜。轴丝是由从基体(basal body)开始组装的9排环形排列的双联体微管束及其附属蛋白构成的,环形的中心常常存在一对中心微管;纤毛膜是细胞膜的延伸(成分与细胞膜不太一致),均匀地包裹着轴丝;纤毛基质填充在轴丝和纤毛膜之间^[8-11]。

根据纤毛是否具有运动性和是否具有中心微管,将其分为4种类型:“9+2”运动型:这类纤毛轴丝包括外围的9组双联体微管和一对中心微管,轴丝微管束上面附着着辐条蛋白、连接蛋白和内外动力蛋白臂;“9+0”不动型:这类纤毛轴丝缺少中心微管,而且微管束之间缺少动力蛋白臂;“9+2”不动型和“9+0”运动型属于不常见的类型^[7,11-13]。

如图1所示,以“9+2”运动型纤毛的轴丝为例来描述一下轴丝结构:最中心是一对中心微管,外围被均匀分布的9组双联体微管束包围,中心微管通过辐条结构和外围微管相连接,相邻的双联体微管束之



横切面显示,纤毛由纤毛膜、纤毛轴丝及它们之间的基质组成。轴丝是由整齐排列的9组外围双微管、一对中心微管及其附属蛋白结构组成的。动力蛋白臂和辐条结构附着在A微管上。这是典型的运动纤毛的结构,不动纤毛基本没有中心微管和外围微管附属的蛋白质结构。

It's a cross-section of a typical motile cilium. Cilia consist of membrane, axoneme and the matrix in-between. The axoneme is composed of 9 outer doublet microtubules, one central pair of microtubules, and other structures associated with them.

图1 纤毛结构模式图

Fig.1 Ciliary structure pattern

间依靠连接丝连接,内外动力蛋白臂分别分布在双联体微管束的内外两侧^[7]。

纤毛是从细胞体内的基体向上组装形成的,基体是中心粒的同源结构,轴丝就是从基体的微管束中延伸出去的,基体顶端和纤毛膜基部之间通过过渡纤维连接,可能形成了一种类似于核孔复合体的结构,这种结构对进出纤毛的组分起到了筛选作用^[14-17]。基体顶端到中心微管基部是过渡区,这一区域分布着大量的纤毛相关蛋白,过渡区蛋白的失调会影响纤毛的结构和代谢,现在的研究认为过渡区的项链状结构(ciliary necklace)对于进入纤毛的各种成分起到了筛选作用^[16-20]。纤毛轴丝顶端有一个“纤毛帽状复合体”,是连接轴丝顶端纤毛膜的重要部分,其组成蛋白和具体功能不详^[9-10,21],由于纤毛的组装和解聚发生在纤毛顶端,这一结构可能调控了轴丝末端的装配和拆解。

1.2 纤毛组装、维持和解聚的调控

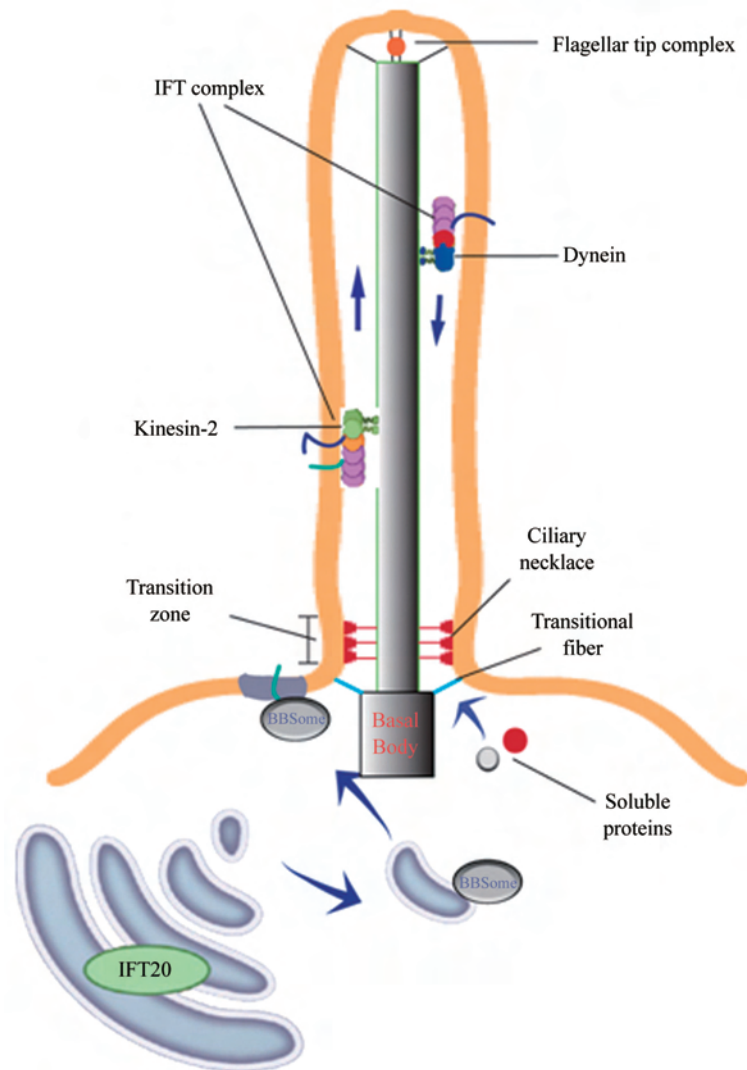
作为一种极化的细胞结构,纤毛的产生很可能是细胞极化过程的产物^[22-25]。纤毛的出现与细胞分裂是负相关的,在细胞分裂间期,中心体的一个或两个中心粒转化为基体,纤毛以基体为基础,开始组装产生^[26-31]。一些证据表明,很多参与细胞极化的蛋白的定位与基体和纤毛类似,这暗示细胞极化可能调控着纤毛的组装^[22-23,25,32-34]。最新的研究显示,高尔基体和细胞内的膜泡运输体系参与了纤毛的组装。通过显微成像技术发现,高尔基体网络末端和基体定位相近,并且纤毛组装时,有很多膜泡从高尔基体出发,运送到基体附近。纤毛形成的关键蛋白——IFT(intraflagellar transport)复合体B成分IFT20就同时定位在高尔基体和纤毛上,暗示了高尔基体在纤毛形成中的作用^[35-37]。在高尔基体到纤毛的膜泡运输体系中,巴德-毕氏综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS)相关蛋白BBS蛋白复合体和Rab8a参与调控了膜泡的定位和融合^[16-18], Rab8a的缺失造成膜泡在基体附近的积累^[38]。这些结果显示,高尔基体产生的膜泡会运输到基体,为纤毛组装提供必需的膜成分和膜蛋白。其他的纤毛前体蛋白,在细胞质中也会在基体附近富集。

纤毛的组装过程是复杂的蛋白质和脂类定向运输的过程,众多的纤毛蛋白和预先组装完成的纤毛结构前体复合物富集在基体附近,通过纤毛基部的筛选进入纤毛并完成组装。现在推测,纤毛相关

的可溶性蛋白成分筛选是由纤毛基部过渡区的筛选机制调控的; 而膜成分融合的方式现在还不清楚, 一种推测是: 高尔基体分泌的膜泡经BBS蛋白的筛选和整合, 形成一个复合体, 定向融合到纤毛基部的细胞膜上, 被运输进入纤毛^[18]。纤毛过渡区在这些筛选过程中都发挥了作用。在纤毛内部存在一种运输机制, 叫做“鞭(纤)毛内运输(intraflagellar transport, IFT)”, 很多纤毛相关蛋白在纤毛内依靠这种机制实现定向运动, IFT的关键是IFT复合体, 这些复合体通过马达蛋白和轴丝相连, 类似于运行在纤毛轴丝上的火车, 负责纤毛内部的各种成份的结合, 以达到运

输的目的^[39-44]。IFT复合体包含20种以上IFT蛋白, 分为IFT-A和IFT-B两个小的复合体^[14,42,45-52]。IFT是一种双向运输机制, 包括基部到顶端的正向运输(anterograde transport)和顶端到基部的逆向运输(retrograde transport)。正向运输是细胞驱动蛋白-2(kinesin-2)驱动的, 速度约为 $2 \mu\text{m/s}$; 而逆向运输是细胞质动力蛋白(cytoplasmic dynein)驱动的, 速度约为 $3.5 \mu\text{m/s}$ 。正是这种可控的双向运输机制, 调控着纤毛有序的组装、维持和解聚过程^[42,49,53]。

纤毛组装的前体蛋白通过IFT运输到轴丝顶端, 完成组装使其延长, 并达到相对恒定的长度。对于



参与纤毛形成的前体物质(包括可溶性蛋白质和膜泡)富集在纤毛基部附近。IFT颗粒装载这些蛋白, 进而在驱动蛋白的作用下, 穿过纤毛基部的过渡区运输到纤毛顶端, 参与纤毛组装。IFT颗粒在动力蛋白的作用下, 向纤毛基部运输。

Precursors for cilia assembly accumulate at the basal body region, and are loaded on IFT particles within the cytoplasm. Kinesin-2 drives IFT particles and its associated cargos to the ciliary tip, and cytoplasmic dynein returns IFT particles and turnover products to the ciliary base.

图2 纤毛组装和“鞭毛内运输”

Fig.2 Cilia assembly and intraflagellar transport

特定的细胞类型来说,其纤毛的长度是特定的,即纤毛的长度受到精准的调控^[54-57]。纤毛长度调控的知识主要是研究衣藻得来的,现在公认的调控方式主要有以下两种:负反馈模型和平衡点模型^[55,57-60]。负反馈模型认为细胞存在纤毛长度的感知系统,这个系统根据长度来调控纤毛的组装速率,最终使纤毛达到特定长度;而平衡点模型则认为,纤毛是一个动态的平衡结构,拥有特定的IFT颗粒数目并具有恒定的解聚速率,随着纤毛长度的增加,IFT的周转时间就会相应地变长,所以组装速率就会下降,当组装速率和解聚速率相等时,纤毛的长度达到某一长度,并保持恒定。目前,这两种理论都有一些证据支持,但是都有自己的缺陷,最新的结果显示,纤毛可能存在感知系统,并把纤毛的长度信号转化为蛋白质的翻译后磷酸化修饰,通过磷酸化信号传导来调节纤毛的组装和解聚,从而调控纤毛长度^[55]。

在有丝分裂前,细胞需要释放基体转化为中心粒以完成纺锤体的正常组装,这个过程需要纤毛的解聚。目前,有关纤毛解聚的机制了解得还不是很多。发现的第一个纤毛解聚相关蛋白是衣藻中的CALK(Aurora like kinase),利用RNA干扰技术,降低细胞内CALK的表达,可以抑制衣藻纤毛在药物诱导和合子发生过程中解聚的发生^[61-62]。在此之后的2007年,发现人类细胞中CALK的同源蛋白Aurora-A能特异性地激活细胞微管去乙酰化酶HDAC6,从而调控有丝分裂前纤毛的解聚^[63]。2009年,发现衣藻蛋白CrKinesin13在纤毛解聚过程中被运送进入纤毛,调控纤毛的解聚^[64],未发表的数据显示,CrKinesin13这一具有微管解聚活性的蛋白可能是通过直接解聚纤毛轴丝微管束来实现纤毛解聚的。

纤毛的组装、维持和解聚的调控,直接影响了纤毛的结构和长度,这些机制的正常运行对纤毛功能的实现至关重要^[65-66]。但是,这些调控机制的相关知识还比较欠缺,阻碍了我们对这一复杂细胞器的理解。

1.3 纤毛的功能

最初对于纤毛的认识,是其运动能力。纤毛的动力来源于轴丝微管束上的动力蛋白臂,这些马达蛋白通过水解ATP获得能量,来弯曲相邻的微管束,从而实现纤毛有序的摆动。纤毛是很多单细胞(如衣藻和精子)的马达,为细胞在水环境中的定向运动提供了动力。对于多细胞生物而言,其细胞表面的

纤毛可以通过拨动表面的液体来发挥功能。呼吸道上皮细胞生长着众多纤毛,这些纤毛有序的摆动可以将呼吸道中的灰尘和细菌排出。在脊椎动物发育过程中,纤毛的运动也发挥着重要的作用,胚节细胞表面的单纤毛可以产生额外的胚胎液流,这种液流决定了动物的左右不对称发育^[67-68]。

除了运动能力,纤毛在信号传导方面也起着重要作用,现在的研究证实,纤毛参与调控很多信号通路^[7,69]。

以Wnt信号通路为例,基体和纤毛蛋白Kif3a和Odf1的缺失会使细胞对 β -catenin依赖的转录活化敏感性增加,造成经典的Wnt信号通路的加强^[70]。在哺乳动物发育过程中,非经典的Wnt信号通路PCP通路在原肠胚汇聚伸展、神经管闭合以及内耳发育等重要时刻发挥作用,纤毛相关蛋白巴德-毕氏综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS)基因和PCP通路核心基因遗传互作,BBS蛋白的缺失会导致斑马鱼胚胎汇聚伸展的缺陷。现在越来越多的证据显示,PCP信号通路的组成蛋白参与纤毛的形成,例如去除爪蟾Int和Fy蛋白会抑制纤毛正常的生成^[71]。动物的Hedgehog信号通路依赖于纤毛的存在,此通路受体Patch1定位于纤毛膜上,纤毛的缺失会阻断Hedgehog信号通路^[72-73]。纤毛膜上还存在着多种受体,暗示纤毛在诸多信号传导过程中具有多种作用。

纤毛的另外一个重要功能是在感觉器官发挥作用。高等动物的视觉触觉和嗅觉的实现,都离不开纤毛结构和功能的正常。哺乳动物视觉色素更新是通过纤毛运输实现的,嗅觉受体就分布在嗅觉系统上皮细胞的纤毛上,听觉系统的发育是其动纤毛调控的,所以纤毛的缺陷常会造成这三大感知系统的失常^[13,74]。

2 纤毛缺陷与其相关疾病的研究

正是因为纤毛具有极高的复杂性并且行使很多重要的功能,所以才能调控繁多的细胞生理活动和复杂的动物发育过程。上世纪70年代,科学界发现,很多原发性支气管炎、精子不动症和内脏转位患者的纤毛动力臂蛋白缺失,使纤毛丧失了运动性,并最终导致了这些疾病的发生。纤毛缺陷导致人类相关疾病的相关研究逐渐开展起来。现在的研究发现,纤毛相关疾病的患者常常并发出现多个症状,比如内脏转位,多指(趾),生殖能力降低,视觉、嗅觉、

听觉的减退, 呼吸系统感染, 肝肾的多囊性增生等, 这些症状出现的比率不一, 搭配也不太一致^[7,13]。下面我们简单地总结了一些有关纤毛相关疾病的研究进展。

2.1 纤毛缺陷引起早期发育的不正常

正如上文所提到的, 纤毛参与调控动物的发育过程, 纤毛的缺陷会使胚胎发育初期出现很多异常, 最终导致无法形成正常的组织器官。人类*DNAH11*基因编码纤毛轴丝动力蛋白臂的 β 链蛋白, 此基因突变的病人, 内脏分布不规则, 经常发生转位^[75]。利用基因敲除技术, 去掉小鼠*DNAH11*的同源基因, 发现在正常胚胎发育早期(约7.5 d)存在的向左的液体流消失, 这一液体流由纤毛摆动产生, 决定着脏器的分布位置。*DNAH11*基因突变导致纤毛动力不足, 不能产生液体流动, 最终造成内脏转位。纤毛运动产生液体流调控内脏分布的机制比较保守, 在鱼类、两栖类和鸟类中同样存在^[74]。

2.2 纤毛缺陷引起的视觉、嗅觉、听觉的减退

纤毛在三大感知系统都发挥作用, 不难想象纤毛缺陷会导致这些系统的敏感性降低。巴德-毕氏综合征(BBS)相关的几个基因编码的蛋白质能形成一个蛋白质复合体, 被称为BBS复合体。研究发现, 这个蛋白质复合体定位于基体和纤毛, 参与调控纤毛相关的膜泡运输。该复合体作为IFT-A和IFT-B的连接组分, 对纤毛的正常组装起到调控作用, 这些基因突变会造成纤毛缺陷。BBS患者的嗅觉感知能力低下, 有的视觉系统也存在障碍^[76-77]。视觉色素的更新依赖于纤毛运输, 视网膜色素变性蛋白-1(RP-1)、视网膜色素变性G蛋白调控因子(RPGR)以及RPGR结合蛋白(RPGR-IP)都定位在光感系统的连接纤毛上, 这些基因的突变都会造成视网膜病变。乌谢尔综合征(USH)患者纤毛发育不正常, 导致先天性失聪, 并会出现进行性的视网膜病变甚至失明^[78-79]。

2.3 纤毛缺陷引起的生殖系统疾病

很多纤毛相关基因突变患者会出现生殖能力下降, 这一现象主要是由于纤毛运动性降低造成的。精子的尾部是一根单独的、可以摆动的纤毛, 纤毛的完整性和运动性直接影响了精子的运动能力。而在女性生殖系统中, 输卵管上皮细胞在激素的调控下, 周期性地改变纤毛摆动的频率, 对卵细胞和受精卵的移动可能发挥了部分作用。纤毛轻微缺陷的病人, 受孕率会下降支持这一理论^[13]。现在的研究显

示, 纤毛可能还参与了感知激素和神经的刺激、调控生理周期, 但是具体机制还不太清楚。

2.4 纤毛缺陷引起的呼吸系统疾病

呼吸道上皮细胞表面都有纤毛的存在, 通过规律的摆动为呼吸道排出灰尘、细菌等异物, 保持呼吸道的清洁。人类*DNAH5*、*DNAH11*和*DNAI1*三个编码轴丝动力臂蛋白的基因突变, 都会导致纤毛运动性的失常, 这些病人的呼吸道异物不能正常排除, 所以常常造成周期性的感染, 出现鼻炎、气管炎甚至肺炎^[75]。

2.5 纤毛缺陷引起的肝肾胰多囊性病变

纤毛不仅参与了胚胎早期的组织分化和器官发育, 在个体生长过程中也发挥着重要作用。肾脏、肝脏和胰脏具有类似的导管结构, 在导管中有相应的液体流动, 纤毛可以感知液体流动, 维持导管细胞的稳态^[13,74,80]。一些纤毛相关基因的突变, 会连带造成这三种脏器出现多囊性增生, 并最终造成这些脏器的衰竭。多囊肾病蛋白PKD-1和PKD-2都是位于纤毛膜上的受体, 能感受肾小管中尿液流动产生的机械信号, 这一作用可能会抑制肾小管细胞的不正常分裂^[81]。青春期肾耗病(NPHP)患者在青春期发病, 表现为水摄入量、排尿多、视力衰退, 并会出现肝脏、肾脏和胰脏的多囊性增生, 造成脏器的衰竭。研究发现, NPHP1-8这8个蛋白都和基体纤毛的正常生理功能相关^[82]。默克尔-格鲁伯综合征(Meckel-Gruber syndrome, 表现为多囊肾、大脑发育异常)已知有三个基因突变型, 分别为*MKS1*、*MKS2*和*MKS3*, 其中*MKS-1*、*MKS-3*蛋白和纤毛的生成相关。同样BBS患者肾脏和肝脏也常出现多囊性增生^[74]。

3 总结和展望

由于对纤毛的研究起步较晚, 现在人类对纤毛的相关知识还非常欠缺, 这种具有超过1 000种蛋白、在多种细胞活动中发挥功能的重要细胞器官, 其复杂而保守的调控机制还笼罩在神秘的面纱之下, 给纤毛相关疾病的预防和治疗带来了极大的障碍。在纤毛及其相关疾病的研究方面, 我们面临着几个重要的问题: (1)纤毛生物学还处于初级阶段, 基本知识还非常不完善, 这其中包括: 纤毛组装的起始信号、纤毛蛋白前体复合体细胞体的运输和组装、纤毛相关成分是如何分选并进入纤毛的? IFT运输系统如何识别、装载和下卸“货物”, 纤毛轴丝的装

配和修饰具有怎样的特性, 是如何实现的? 纤毛还参与了哪些信号的传导等。这些纤毛生物学的基本问题都还有待我们进一步的探索; (2)纤毛相关基因的失常造成纤毛结构的缺陷, 进而导致纤毛相关疾病的发生, 但是这些疾病在不同发病部位的严重程度有很大差异, 这就预示着保守的纤毛还具有组织特异性。纤毛在不同组织的特异分化机制和作用是什么, 这些特异性的分化在对应组织的作用是什么, 值得我们去探索; (3)随着研究的深入, 发现越来越多的人类疾病和纤毛相关, 比如纤毛的出现和细胞分裂负相关, 现在推测纤毛可能参与了癌细胞的分裂调控。从纤毛的复杂性来看, 应该还有很多疾病是纤毛缺陷造成的, 只是局限于现阶段的认识, 阻碍了我们认清这些疾病和纤毛之间的关系, 所以和纤毛相关的疾病还有多少也是科学界应该关注的问题。纤毛在生命活动中发挥着多样的作用, 纤毛缺陷也会引起众多的疾病, 但是人类对于纤毛的认识还非常欠缺, 纤毛研究的必要性和紧迫性已经是科学界的共识。关注纤毛、研究纤毛将为人类认知生命的过程和健康事业的发展作出很大的贡献。

参考文献 (References)

- 1 Wheatley DN, Wang AM, Strugnell GE. Expression of primary cilia in mammalian cells. *Cell Biol Int* 1996; 20(1): 73-81.
- 2 Ishikawa H, Thompson J, Yates JR 3rd, Marshall WF. Proteomic analysis of mammalian primary cilia. *Curr Biol* 2012; 22(5): 414-9.
- 3 Pazour GJ, Agrin N, Leszyk J, Witman GB. Proteomic analysis of a eukaryotic cilium. *J Cell Biol* 2005; 170(1): 103-13.
- 4 Richards TA, Cavalier-Smith T. Myosin domain evolution and the primary divergence of eukaryotes. *Nature* 2005; 436(7054): 1113-8.
- 5 Silflow CD, Lefebvre PA. Assembly and motility of eukaryotic cilia and flagella. Lessons from *Chlamydomonas reinhardtii*. *Plant Physiol* 2001; 127(4): 1500-7.
- 6 Dutcher SK. Flagellar assembly in two hundred and fifty easy-to-follow steps. *Trends Genet* 1995; 11(10): 398-404.
- 7 Pan J. Cilia and ciliopathies: From *Chlamydomonas* and beyond. *Sci China C Life Sci* 2008; 51(6): 479-86.
- 8 Brokaw CJ, Kamiya R. Bending patterns of *Chlamydomonas flagella*: IV. Mutants with defects in inner and outer dynein arms indicate differences in dynein arm function. *Cell Motil Cytoskeleton* 1987; 8(1): 68-75.
- 9 Dentler WL. Structures linking the tips of ciliary and flagellar microtubules to the membrane. *J Cell Sci* 1980; 42: 207-20.
- 10 Dentler WL, Pratt MM, Stephens RE. Microtubule-membrane interactions in cilia. II. Photochemical cross-linking of bridge structures and the identification of a membrane-associated dynein-like ATPase. *J Cell Biol* 1980; 84(2): 381-403.
- 11 Reese TS. Olfactory cilia in the frog. *J Cell Biol* 1965; 25(2): 209-30.
- 12 Feistel K, Blum M. Three types of cilia including a novel 9+4 axoneme on the notochordal plate of the rabbit embryo. *Dev Dyn* 2006; 235(12): 3348-58.
- 13 Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: Cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8(11): 880-93.
- 14 Deane JA, Cole DG, Seeley ES, Diener DR, Rosenbaum JL. Localization of intraflagellar transport protein IFT52 identifies basal body transitional fibers as the docking site for IFT particles. *Curr Biol* 2001; 11(20): 1586-90.
- 15 Dutcher SK. Elucidation of basal body and centriole functions in *Chlamydomonas reinhardtii*. *Traffic* 2003; 4(7): 443-51.
- 16 Hu Q, Milenkovic L, Jin H, Scott MP, Nachury MV, Spiliotis ET, et al. A septin diffusion barrier at the base of the primary cilium maintains ciliary membrane protein distribution. *Science* 2010; 329(5990): 436-9.
- 17 Westlake CJ, Baye LM, Nachury MV, Wright KJ, Ervin KE, Phu L, et al. Primary cilia membrane assembly is initiated by Rab11 and transport protein particle II (TRAPP2) complex-dependent trafficking of Rabin8 to the centrosome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(7): 2759-64.
- 18 Breslow DK, Nachury MV. Primary cilia: How to keep the ruff-raff in the plasma membrane. *Curr Biol* 2011; 21(11): R434-6.
- 19 Craige B, Tsao CC, Diener DR, Hou Y, Lechtreck KF, Rosenbaum JL, et al. CEP290 tethers flagellar transition zone microtubules to the membrane and regulates flagellar protein content. *J Cell Biol* 2010; 190(5): 927-40.
- 20 Omran H. NPHP proteins: Gatekeepers of the ciliary compartment. *J Cell Biol* 2010; 190(5): 715-7.
- 21 Dentler WL. Attachment of the cap to the central microtubules of *Tetrahymena* cilia. *J Cell Sci* 1984; 66: 167-73.
- 22 Dentler WL, Rosenbaum JL. Flagellar elongation and shortening in *Chlamydomonas*. III. structures attached to the tips of flagellar microtubules and their relationship to the directionality of flagellar microtubule assembly. *J Cell Biol* 1977; 74(3): 747-59.
- 23 Kozminski KG, Beech PL, Rosenbaum JL. The *Chlamydomonas* kinesin-like protein FLA10 is involved in motility associated with the flagellar membrane. *J Cell Biol* 1995; 131(6 Pt 1): 1517-27.
- 24 Orozco JT, Wedaman KP, Signor D, Brown H, Rose L, Scholey JM. Movement of motor and cargo along cilia. *Nature* 1999; 398(6729): 674.
- 25 Pazour GJ, Baker SA, Deane JA, Cole DG, Dickert BL, Rosenbaum JL, et al. The intraflagellar transport protein, IFT88, is essential for vertebrate photoreceptor assembly and maintenance. *J Cell Biol* 2002; 157(1): 103-13.
- 26 Piperno G, Mead K, Henderson S. Inner dynein arms but not outer dynein arms require the activity of kinesin homologue protein KHP1(FLA10) to reach the distal part of flagella in *Chlamydomonas*. *J Cell Biol* 1996; 133(2): 371-9.
- 27 Rosenbaum JL, Witman GB. Intraflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(11): 813-25.
- 28 Cole DG. Intraflagellar transport: Keeping the motors coordinated. *Curr Biol* 2005; 15(19): R798-801.
- 29 Lucker BF, Behal RH, Qin H, Siron LC, Taggart WD, Rosen-

- baum JL, *et al.* Characterization of the intraflagellar transport complex B core: Direct interaction of the IFT81 and IFT74/72 subunits. *J Biol Chem* 2005; 280(30): 27688-96.
- 30 Mueller J, Perrone CA, Bower R, Cole DG, Porter ME. The FLA3 KAP subunit is required for localization of kinesin-2 to the site of flagellar assembly and processive anterograde intraflagellar transport. *Mol Biol Cell* 2005; 16(3): 1341-54.
- 31 Qin H, Diener DR, Geimer S, Cole DG, Rosenbaum JL. Intraflagellar transport (IFT) cargo: IFT transports flagellar precursors to the tip and turnover products to the cell body. *J Cell Biol* 2004; 164(2): 255-66.
- 32 Cole DG. Intraflagellar transport in the unicellular green alga, *Chlamydomonas reinhardtii*. *Protist* 2003; 154(2): 181-91.
- 33 Cole DG. The intraflagellar transport machinery of *Chlamydomonas reinhardtii*. *Traffic* 2003; 4(7): 435-42.
- 34 Rosenbaum JL, Cole DG, Diener DR. Intraflagellar transport: the eyes have it. *J Cell Biol* 1999; 144(3): 385-8.
- 35 Cole DG, Diener DR, Himelblau AL, Beech PL, Fuster JC, Rosenbaum JL. *Chlamydomonas* kinesin-II-dependent intraflagellar transport (IFT): IFT particles contain proteins required for ciliary assembly in *Caenorhabditis elegans* sensory neurons. *J Cell Biol* 1998; 141(4): 993-1008.
- 36 Cole DG, Snell WJ. SnapShot: Intraflagellar transport. *Cell* 2009; 137(4): 784-784. e1.
- 37 Wallingford JB, Mitchell B. Strange as it may seem: the many links between Wnt signaling, planar cell polarity, and cilia. *Genes Dev* 2011; 25(3): 201-13.
- 38 Wallingford JB. Planar cell polarity signaling, cilia and polarized ciliary beating. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22(5): 597-604.
- 39 Marshall WF. Cilia self-organize in response to planar cell polarity and flow. *Nat Cell Biol* 2010; 12(4): 314-5.
- 40 Fischer E, Pontoglio M. Planar cell polarity and cilia. *Semin Cell Dev Biol* 2009; 20(8): 998-1005.
- 41 Kim S, Tsiokas L. Cilia and cell cycle re-entry: More than a coincidence. *Cell Cycle* 2011; 10(16): 2683-90.
- 42 Jackson PK. Do cilia put brakes on the cell cycle? *Nat Cell Biol* 2011; 13(4): 340-2.
- 43 Ko HW, Norman RX, Tran J, Fuller KP, Fukuda M, Eggenchwiler JT. Broad-minded links cell cycle-related kinase to cilia assembly and hedgehog signal transduction. *Dev Cell* 2010; 18(2): 237-47.
- 44 Zhou J. Polycystins and primary cilia: Primers for cell cycle progression. *Annu Rev Physiol* 2009; 71: 83-113.
- 45 Plotnikova OV, Pugacheva EN, Golemis EA. Primary cilia and the cell cycle. *Methods Cell Biol* 2009; 94: 137-60.
- 46 Quarumby LM, Parker JD. Cilia and the cell cycle? *J Cell Biol* 2005; 169(5): 707-10.
- 47 Cao Y, Park A, Sun Z. Intraflagellar transport proteins are essential for cilia formation and for planar cell polarity. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(8): 1326-33.
- 48 Patel V, Li L, Cobo-Stark P, Shao X, Somlo S, Lin F, *et al.* Acute kidney injury and aberrant planar cell polarity induce cyst formation in mice lacking renal cilia. *Hum Mol Genet* 2008; 17(11): 1578-90.
- 49 Zhang Y, Wada J, Yasuhara A, Iseda I, Eguchi J, Fukui K, *et al.* The role for HNF-1beta-targeted collectrin in maintenance of primary cilia and cell polarity in collecting duct cells. *PLoS One* 2007; 2(5): e414.
- 50 Keady BT, Le YZ, Pazour GJ. IFT20 is required for opsin trafficking and photoreceptor outer segment development. *Mol Biol Cell* 2011; 22(7): 921-30.
- 51 Follit JA, San Agustin JT, Xu F, Jonassen JA, Samtani R, Lo CW, *et al.* The Golgin GMAP210/TRIP11 anchors IFT20 to the Golgi complex. *PLoS Genet* 2008; 4(12): e1000315
- 52 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): 3781-92.
- 53 Murga-Zamalloa CA, Atkins SJ, Peranen J, Swaroop A, Khanna H. Interaction of retinitis pigmentosa GTPase regulator (RPGR) with RAB8A GTPase: Implications for cilia dysfunction and photoreceptor degeneration. *Hum Mol Genet* 2010; 19(18): 3591-8.
- 54 Wheatley DN, Bowser SS. Length control of primary cilia: Analysis of monociliate and multiciliate PtK1 cells. *Biol Cell* 2000; 92(8/9): 573-82.
- 55 Luo M, Cao M, Kan Y, Li G, Snell W, Pan J. The phosphorylation state of an aurora-like kinase marks the length of growing flagella in *Chlamydomonas*. *Curr Biol* 2011; 21(7): 586-91.
- 56 Nguyen RL, Tam LW, Lefebvre PA. The LF1 gene of *Chlamydomonas reinhardtii* encodes a novel protein required for flagellar length control. *Genetics* 2005; 169(3): 1415-24.
- 57 Marshall WF, Rosenbaum JL. Intraflagellar transport balances continuous turnover of outer doublet microtubules: Implications for flagellar length control. *J Cell Biol* 2001; 155(3): 405-14.
- 58 Engel BD, Ludington WB, Marshall WF. Intraflagellar transport particle size scales inversely with flagellar length: Revisiting the balance-point length control model. *J Cell Biol* 2009; 187(1): 81-9.
- 59 Wemmer KA, Marshall WF. Flagellar length control in *Chlamydomonas*—paradigm for organelle size regulation. *Int Rev Cytol* 2007; 260: 175-2.
- 60 Marshall WF, Qin H, Rodrigo Brenni M, Rosenbaum JL. Flagellar length control system: Testing a simple model based on intraflagellar transport and turnover. *Mol Biol Cell* 2005; 16(1): 270-8.
- 61 Pan J, Wang Q, Snell WJ. An aurora kinase is essential for flagellar disassembly in *Chlamydomonas*. *Dev Cell* 2004; 6(3): 445-51.
- 62 Pan J, Snell WJ. Kinesin II and regulated intraflagellar transport of *Chlamydomonas* aurora protein kinase. *J Cell Sci* 2003; 116(Pt 11): 2179-86.
- 63 Pugacheva EN, Jablonski SA, Hartman TR, Henske EP, Golemis EA. HEF1-dependent Aurora A activation induces disassembly of the primary cilium. *Cell* 2007; 129(7): 1351-63.
- 64 Piao T, Luo M, Wang L, Guo Y, Li D, Li P, *et al.* A microtubule depolymerizing kinesin functions during both flagellar disassembly and flagellar assembly in *Chlamydomonas*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(12): 4713-8.
- 65 Cao M, Li G, Pan J. Regulation of cilia assembly, disassembly, and length by protein phosphorylation. *Methods Cell Biol* 2009; 94: 333-6.
- 66 Pan J, Naumann-Busch B, Wang L, Specht M, Scholz M, Trompelt K, *et al.* Protein phosphorylation is a key event of flagellar disassembly revealed by analysis of flagellar phosphoproteins during flagellar shortening in *Chlamydomonas*. *J Proteome Res* 2011; 10(8): 3830-9.

- 67 Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y, Takeda S, Harada A, Kanai Y, *et al.* Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein. *Cell* 1998; 95(6): 829-37.
- 68 Salathe M. Regulation of mammalian ciliary beating. *Annu Rev Physiol* 2007; 69: 401-2.
- 69 Wang Q, Pan J, Snell WJ. Intraflagellar transport particles participate directly in cilium-generated signaling in *Chlamydomonas*. *Cell* 2006; 125(3): 549-62.
- 70 Corbit KC, Shyer AE, Dowdle WE, Gaulden J, Singla V, Chen MH, *et al.* Kif3a constrains beta-catenin-dependent Wnt signaling through dual ciliary and non-ciliary mechanisms. *Nat Cell Biol* 2008; 10(1): 70-6.
- 71 Simons M, Gloy J, Ganner A, Bullerkotte A, Bashkurov M, Kronig C, *et al.* Inversin, the gene product mutated in nephronophthisis type II, functions as a molecular switch between Wnt signaling pathways. *Nat Genet* 2005; 37(5): 537-43.
- 72 Siggins SL, Nguyen NY, McCormack MP, Vasudevan S, Villani R, Jane SM, *et al.* The Hedgehog receptor Patched1 regulates myeloid and lymphoid progenitors by distinct cell-extrinsic mechanisms. *Blood* 2009; 114(5): 995-1004.
- 73 Rohatgi R, Milenkovic L, Scott MP. Patched1 regulates hedgehog signaling at the primary cilium. *Science* 2007; 317(5836): 372-6.
- 74 Gerdes JM, Davis EE, Katsanis N. The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease. *Cell* 2009; 137(1): 32-45.
- 75 Cowan MJ, Gladwin MT, Shelhamer JH. Disorders of ciliary motility. *Am J Med Sci* 2001; 321(1): 3-10.
- 76 de Pontual L, Zaghoul NA, Thomas S, Davis EE, McGaughey DM, Dollfus H, *et al.* Epistasis between RET and BBS mutations modulates enteric innervation and causes syndromic Hirschsprung disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(33): 13921-6.
- 77 Harville HM, Held S, Diaz-Font A, Davis EE, Diplas BH, Lewis RA, *et al.* Identification of 11 novel mutations in eight BBS genes by high-resolution homozygosity mapping. *J Med Genet* 2010; 47(4): 262-7.
- 78 Khanna H, Davis EE, Murga-Zamalloa CA, Estrada-Cuzcano A, Lopez I, den Hollander AI, *et al.* A common allele in RPGRIP1L is a modifier of retinal degeneration in ciliopathies. *Nat Genet* 2009; 41(6): 739-45.
- 79 Adams NA, Awadein A, Toma HS. The retinal ciliopathies. *Ophthalmic Genet* 2007; 28(3): 113-25.
- 80 Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *N Engl J Med* 2011; 364(16): 1533-43.
- 81 Witzgall R. New developments in the field of cystic kidney diseases. *Curr Mol Med* 2005; 5(5): 455-65.
- 82 Hildebrandt F, Zhou W. Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18(6): 1855-71.

Cilia and Ciliopathies

Cao Muqing, Pan Junmin*

(School of Life Science, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

Abstract Cilia are microtubule-based structures that protrude outside the cell surface of almost all types of mammalian cells. Recently, cilia have been under intensive studies because their defects are linked to various human diseases. In addition to roles in cell motility, cilia serve as an antenna to perform diverse cellular signaling. Cilia are involved in sensory transduction, developmental signaling and cell cycle progression. The study of cilia assembly, disassembly, length control as well as ciliary signaling has important implications for human disease. In this short review, we present recent advances on various aspects of ciliary biology and human disease resulted from ciliary defects.

Key words cilia and flagella; ciliary function; intraflagellar transport; cilia related disease

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30830057, No.30988004) and the State Key Development Program for Basic Research of China (No.2012CB945003)

*Corresponding author. Tel/Fax: 86-10-62771864, E-mail: panjunmin@tsinghua.edu.cn