

滕俊琳博士, 北京大学生命科学院教授。主要从事细胞骨架、神经系统发育及相关疾病等方面的研究。中心体作为动物细胞内主要的微管组织中心, 其组分和结构组装过程还不清楚。我们期望揭示中心体精细的组织结构, 了解中心体与细胞分裂、神经细胞分化及发育相关疾病的关系。研究论文在 *Nature Cell Biology*、*Journal of Cell Biology*、*Current Biology*、*Nature Communications* 和 *Journal of Neuroscience* 等刊物上发表。

www.bio.pku.edu.cn/homes/Index/news_cont_jl/16/69.html

初级纤毛的研究进展

张东慧¹ 黄宁¹ 陈建国^{1,2} 滕俊琳^{1*}

(¹北京大学生命科学院, 细胞增殖与分化教育部重点实验室, 北京 100871;

²北京大学定量生物学中心, 北京 100871)

摘要 初级纤毛是以中心体作为基体并突出于细胞膜表面的一种特化的细胞结构, 存在于绝大多数休眠期以及已分化的哺乳动物细胞, 介导多种细胞信号通路的转导, 因此初级纤毛功能的异常会导致一系列人类疾病。该文主要总结了初级纤毛的结构、起始生长与解聚过程及中心体/纤毛蛋白降解途径等方面的最新研究进展, 讨论了初级纤毛异常与纤毛疾病的关系, 为纤毛疾病的诊断与治疗提供了参考。

关键词 初级纤毛; 初级纤毛起始生长; 初级纤毛解聚; 纤毛疾病

The Research Progress of Primary Cilia

Zhang Donghui¹, Huang Ning¹, Chen Jianguo^{1,2}, Teng Junlin^{1*}

(¹Key Laboratory of Cell Proliferation and Differentiation of the Ministry of Education, College of Life Sciences, Peking University,

Beijing 100871, China; ²Center for Quantitative Biology, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract The primary cilia, centrosome-based, specialized organelles that protrude from the cell membrane of most types of quiescent and differentiated mammalian cells. Primary cilia integrate multiple signals into specific outputs, therefore, defects of primary cilia can lead to a series of human diseases called ciliopathies. Here, we review the latest advances on primary cilia structure, ciliogenesis and disassembly process, and ciliary protein degradation pathway, and discuss the relationship between defects of primary cilia and ciliopathy, providing some cues for the diagnosis and treatment of ciliopathy.

Keywords primary cilia; ciliogenesis; primary cilia disassembly; ciliopathy

纤毛是突出于细胞膜表面的一种高度特化的细胞结构, 广泛存在于从单细胞真核生物到脊椎动

物的多种生物体内。在脊椎动物中, 人们根据纤毛的特性将其分为两类: 动纤毛(motile cilia)和静纤毛

国家自然科学基金(批准号: 31571376、31630092)资助的课题

*通讯作者。Tel: 010-62767044, E-mail: junlinteng@pku.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31571376, 31630092)

*Corresponding author. Tel: +86-10-62767044, E-mail: junlinteng@pku.edu.cn

网络出版时间: 2019-04-02 13:41:22

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20190402.1341.018.html>

(non-motile cilia)。动纤毛大量存在于一些特化的细胞表面, 例如, 气管和输卵管上皮细胞, 这些动纤毛以波浪式的摆动产生定向的液流。静纤毛又称初级纤毛(primary cilia), 与动纤毛相比, 初级纤毛更为广泛地存在于多种细胞的表面, 但是每个细胞只有一根初级纤毛, 用于感知胞外的信号分子, 并调节一系列细胞活动^[1-2]。初级纤毛结构和功能的缺陷会引起一系列的疾病, 如多囊肾、小脑症、视网膜变性、肥胖症、肝功能障碍、多指、神经失调和恶性肿瘤等, 这些疾病统称为纤毛疾病(ciliopathy)。鉴于初级纤毛的重要性, 本文主要讨论初级纤毛的研究进展。

1 纤毛的结构

纤毛突出于细胞表面, 其外侧的纤毛膜与细胞质膜相连, 但两者在结构组分上有明显差异。基体(basal body)是初级纤毛生长的基础结构, 由母中心粒转变而来。当细胞退出细胞周期进入G₀期, 母中心粒就会变成基体, 参与初级纤毛生长及功能调控^[3-5]。纤毛内部的主体结构是与基体相连的轴丝微管。无论是基体, 还是轴丝微管, 其微管亚基存在大量的翻译后修饰, 如乙酰化(acetylation)、多聚谷氨酰化(poly-glutamylolation)、去酪氨酸化(detyrosination)和甘氨酸化(glycylation)等^[6-9], 这些修饰与纤毛结构的稳定性相关。初级纤毛与动纤毛其内部轴丝微管的结构有所不同, 初级纤毛内部的轴丝微管是由9组二联体微管组成, 每1组二联体微管由基体的A管与B管延伸而来。动纤毛内部的轴丝微管结构有别于初级纤毛, 在9组二联体微管围成的腔内还有2根中央微管, 并依靠径向辐条与周围的二联体微管相连^[1]。但这种模式并不是固定的, 也有一些动纤毛是没有中央微管的, 而一些特殊类型的初级纤毛也有中央微管。因此, 这种结构上的差异与功能的关系还远远没有被认识。初级纤毛膜表面存在大量信号通路相关的受体蛋白, 如Hedgehog、Wnt和Notch^[10-14]等, 这与初级纤毛所执行的功能密切相关。

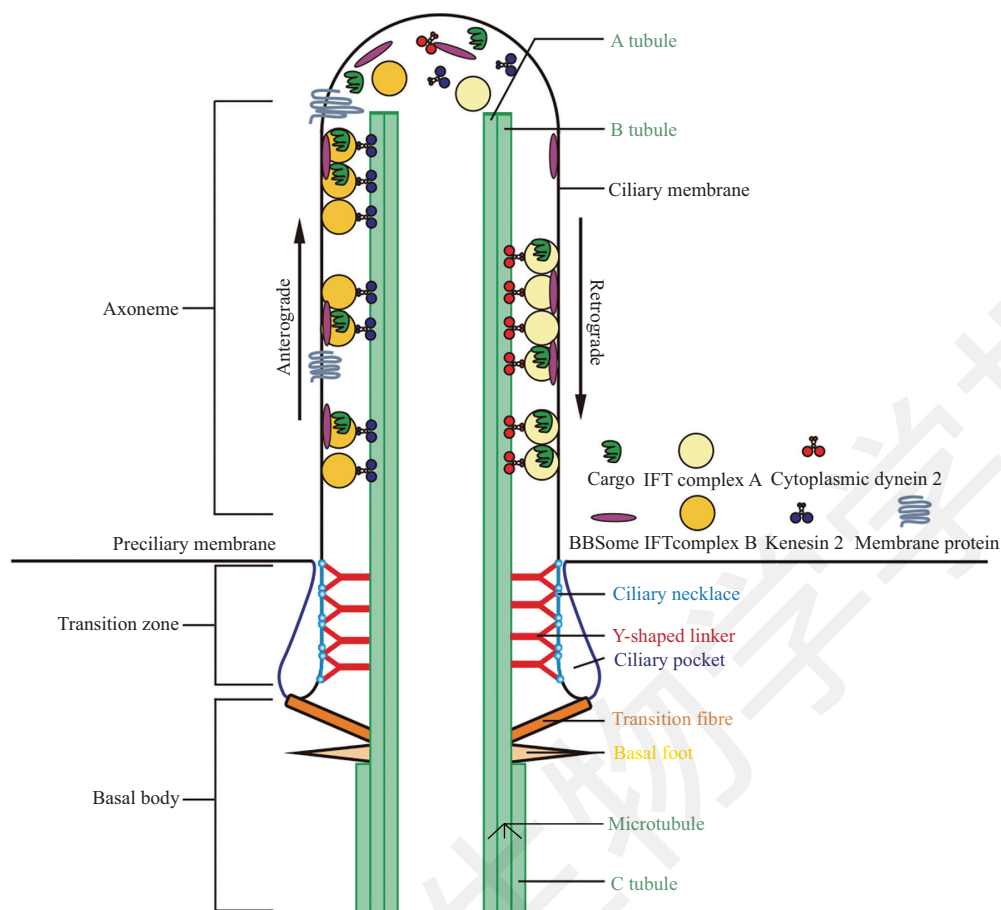
在母中心粒转变为基体的过程中, 母中心粒上面的亚远端附属结构和远端附属结构的“角色”也会发生转换, 分别变为基足和过渡纤维(transition fibre, TF)。在基体和纤毛轴丝之间存在一个特化的结构称为过渡区(transiton zone, TZ), 这种结构对于筛选进出纤毛的相关蛋白十分重要。过渡区存在大量的

Y型纤维(Y-shaped fibres)来连接二联体微管和纤毛膜。Y型纤维终止于纤毛膜的地方又被称为纤毛的项链状结构(ciliary necklace)^[15-17]。纤毛形成后, 纤毛膜与细胞质膜之间内陷形成的空腔被称为纤毛袋(ciliary pocket)^[18](图1)。纤毛袋能与细胞骨架组分微丝连接, 参与纤毛相关膜泡的运输^[18]。

2 纤毛内的物质运输

IFT(intraflagellar transport)是负责调控纤毛内物质双向运输的家族蛋白, 介导细胞质与纤毛之间货物的交换运输。IFT家族蛋白最早是在衣藻的鞭毛中分离得到。根据其生化特性、运输方向的不同分为两类: IFT复合体A和IFT复合体B, 两者功能上的区别在于分别主要负责纤毛内物质的反向运输(retrograde)和正向运输(anterograde)^[19](图1)。近年来的研究发现, IFT复合体A也参与纤毛内物质的正向运输。由于IFT复合体B主要介导纤毛内物质的正向运输, 对于纤毛结构和功能的执行十分重要。IFT复合体B蛋白成分的缺失会导致纤毛的变短甚至消失。相对而言, IFT复合体A对于纤毛的形成似乎不是必需的。IFT复合体A和IFT复合体B在纤毛内结合在一起并且一起运动, 在体外两者会互相分离, 这表明, 还有其他蛋白也参与IFT复合体的组成, 这类蛋白被称为IFT附属蛋白, 例如在人体内存 在IFT复合体A附属蛋白TULP3^[20]、IFT复合体B附属蛋白CLUAP1^[21]和TTC26^[22]等。IFT蛋白需要依赖马达蛋白才能完成纤毛内物质的运输, 其中IFT蛋白的正向运输由驱动蛋白家族成员kinesin 2负责, 而反向运输则由胞质动力蛋白2(cytoplasmic dynein 2)介导^[23-24](图1)。

BBSome蛋白复合体(~450 kDa)在纤毛内同IFT复合体一起沿轴丝微管移动, 其蛋白组分(BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS8、BBS9以及BBIP10)从海藻到人类含有纤毛的物种内都很保守。BBSome的组装是一个高度有序的过程: 首先BBS7在MKKS/BBS6、BBS10、BBS12和CCT/Tri这些伴侣蛋白的作用下被稳定, 随后BBSome核心组分(BBS7、BBS2、BBS9)形成, 最后剩下的BBSome蛋白组分会依次序加入^[25-26]。目前已经发现, BBSome蛋白组分功能的缺失会引起肥胖、视网膜变性以及肾病等纤毛疾病, 称为巴德-毕氏综合征(Bardet-Biedl syndrome, BBS)。



初级纤毛的基体由母中心粒转变而来。纤毛的外部是与细胞质膜相连的纤毛膜,内部是轴丝微管。细胞质动力蛋白和驱动蛋白携带着IFT复合体、BBSome及纤毛生长所需的材料沿轴丝微管转运。纤毛的过渡区通过Y型纤维将轴丝微管与纤毛膜连接,形成一道“屏障”,筛选进出纤毛的物质。

Mother centrioles can convert into basal bodies as a platform to assemble primary cilia. Cilia consist of the surrounding ciliary membrane, linked to the plasma membrane and a microtubule-based structure, referred to as the axoneme. Kinesin 2 and cytoplasmic dynein 2 motors are thought to combine multiprotein complexes termed IFT-A and -B particles, BBSomes and cargoes along the axoneme. The transition zone contains Y-shaped links bridging the outer doublet microtubules to the ciliary membrane, forming a barrier that selects materials into the cilia.

图1 初级纤毛的结构

Fig.1 Schematic structure of primary cilia

3 初级纤毛的起始生长与解聚

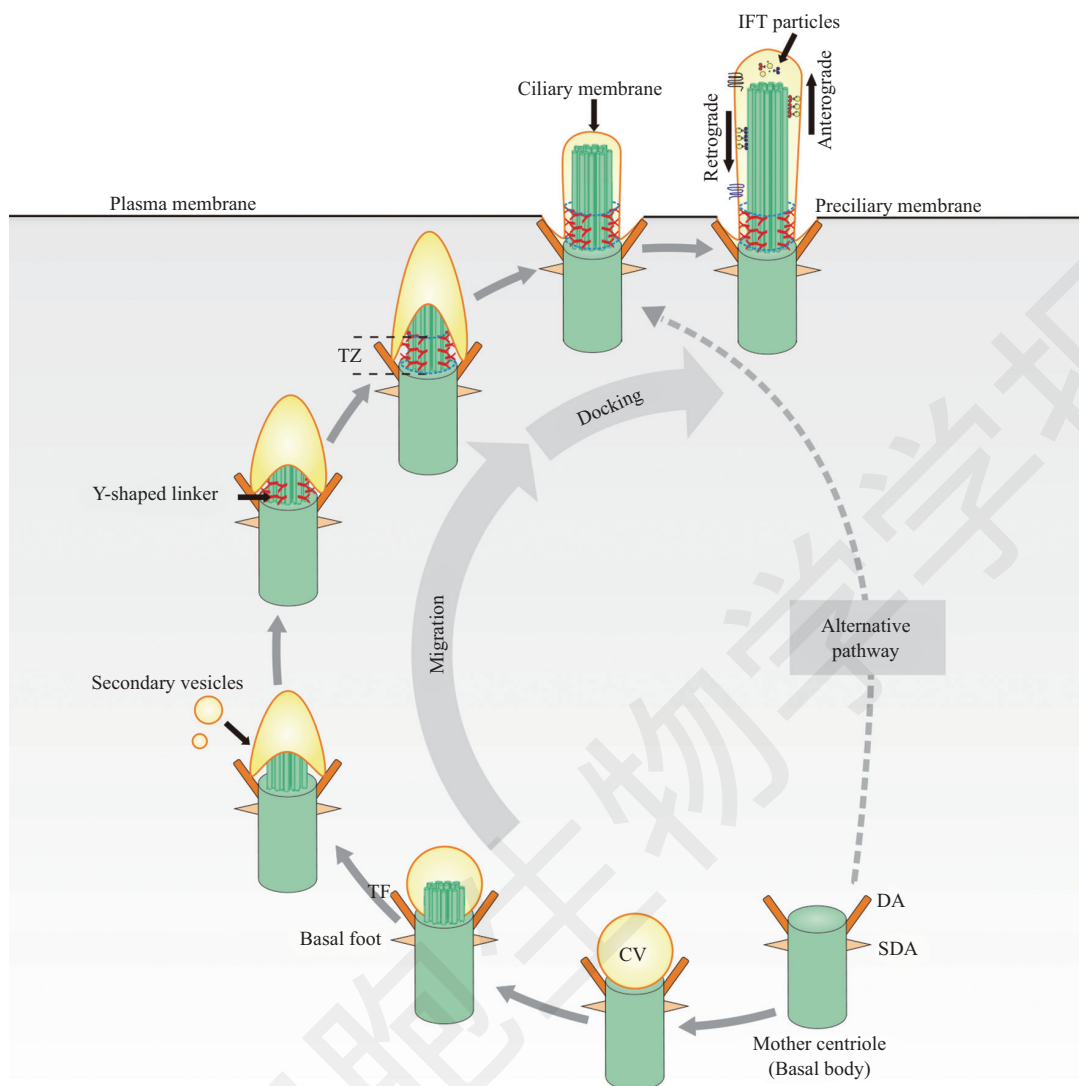
在脊椎动物细胞中,中心体作为微管组织中心,其功能也随细胞周期的进程而变化。在细胞分裂期(M期),中心体作为纺锤体极在遗传物质的均等分配和子细胞命运决定方面发挥着重要作用。在有些种类G₀期的细胞内,母中心粒转化为基体,启动轴丝微管的组装和纤毛的形成,而当细胞退出G₀期,初级纤毛结构解体。

3.1 初级纤毛的起始生长

初级纤毛的起始生长是一个高度有序的过程。当细胞进入G₀期时,母中心粒向基体转变,根据细胞类型的不同,基体调控初级纤毛起始生长的过程在不同的细胞中略有差别。有些细胞在初级纤毛起始

生长过程中,基体直接迁移并且锚定在细胞质膜上,招募膜泡,然后与细胞质膜融合“出芽”,纤毛伸长;而还有一些细胞的基体在胞质内直接招募纤毛膜泡(ciliary vesicle, CV),并进一步延伸生长,最终与细胞质膜融合。与此同时,CP110、CEP97和MPP9等纤毛负调控蛋白会在母中心粒远端移除。当上述一系列过程完成以后,IFT家族蛋白负责初级纤毛内蛋白货物的双向运输,进一步促进轴丝微管和初级纤毛结构的组装^[17,27](图2)。

母中心粒/基体作为纤毛生长的基础,其结构组分远端附属结构/TF对于基体锚定纤毛膜泡以及定位于细胞质膜十分重要。CEP164作为远端附属结构蛋白的重要组分,能与参与膜泡运输的重要



在母中心粒向基体转变并向细胞质膜移动过程中, 来自高尔基体的纤毛膜泡(ciliary vesicle, CV)被过渡纤维(transition fibre, TF)招募, 过渡区(transition zone, TZ)开始形成并嵌入CV, 不断地有二级膜泡(secondary vesicle)与CV融合使CV膨大。最后, CV与质膜融合。纤毛的进一步生长需要IFT/BBS参与纤毛内蛋白货物运输。在某些细胞中, 基体会直接锚定上膜, 纤毛开始形成。DA: 远端附属结构; SDA: 亚远端附属结构。

When mother centrioles convert into basal bodies and migrate to the plasma membrane, ciliary vesicles (CV) generated from the Golgi apparatus are recruited by the TF and TZ region begin to emerge and invaginate the CV, which expands through fusion with secondary vesicles. Eventually, the basal bodies fuse with the plasma membrane. Elongation and maturation of cilia is a material transport progress dependent on IFT/BBS proteins. In some cell types, the basal bodies dock directly with the membrane, not involving CV. DA: distal appendage; SDA: subdistal appendage.

图2 纤毛起始生长过程

Fig.2 Initial step of ciliogenesis

蛋白小GTP酶Rab8a和鸟苷酸交换因子结合, 因此CEP164与基体锚定纤毛膜泡以及定位于细胞膜直接相关^[28-29]。CEP164还能招募TTBK2到母中心粒远端, TTBK2是定位在微管正端的一个激酶, 能使CP110等定位于中心粒远端的蛋白从母中心粒远端移除, 促进初级纤毛生长^[30]。此外, 其他的远端附属结构蛋白, 如CEP83(CCDC41)、SCLT1、FBF1和CEP89(CCDC123), 都能影响TTBK2和CP110在母中心粒远端的定位, 从而影响初级纤毛的生长^[31]。

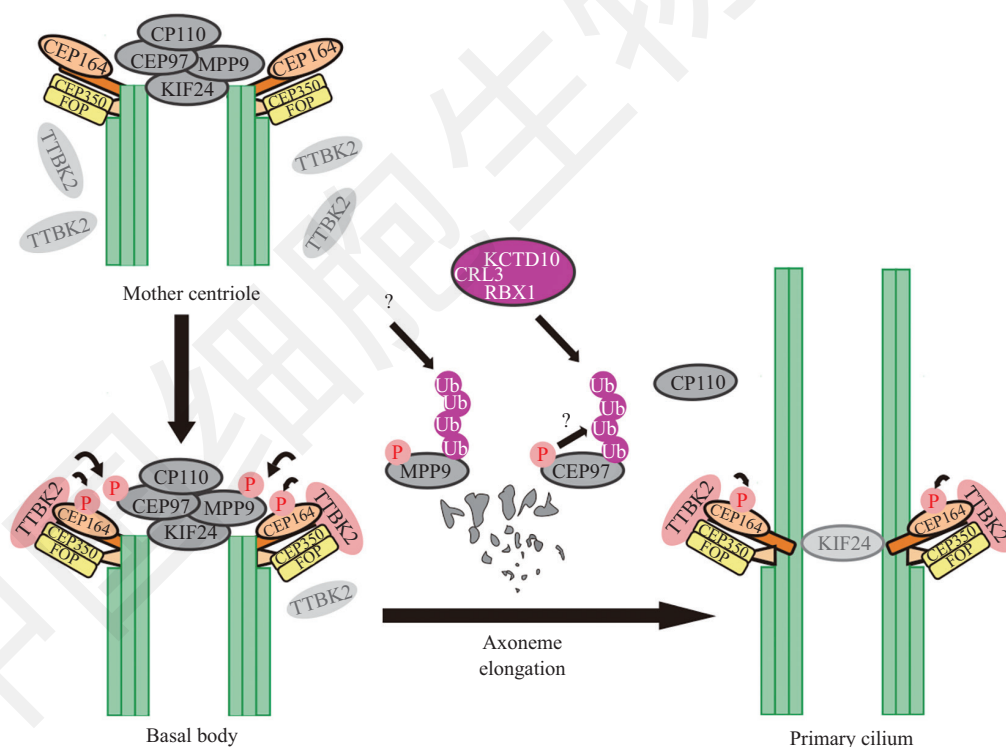
一些定位于母中心粒亚远端的附属结构蛋白也与初级纤毛的生长密切相关。ODF2是初级纤毛生长的正调控因子, 与调节初级纤毛生长的激酶MARK4结合, 敲低MARK4或者ODF2, CP110/CEP97在母中心粒远端的移除会受到影响, 初级纤毛生长受阻^[32]。CC2D2A功能异常常会引起Joubert综合征(Joubert syndrome, JBTS)和美-格氏综合征(Meckel-Gruber, MKS)等纤毛疾病, 在敲除Ccdc22a的MEF细胞中, ODF2和Ninein在亚远端附属结构的定

位减弱, 初级纤毛生长受阻^[33]。与ODF2和CC2D2A功能相反, Trichoplein是初级纤毛生长的负调节因子, 该蛋白通过调节Aurora A的活性, 抑制初级纤毛的生长^[34]。

3.1.1 CP110/CEP97及其相关蛋白与初级纤毛起始生长 CP110和CEP97是在纤毛起始生长过程中最先发现的两个负调控因子, 定位于母中心粒远端, 形成“帽子”状的结构, 该结构通过MPP9与定位于中心粒远端的KIF24结合, 从而抑制微管伸长, 调控初级纤毛生长^[35-36]。在初级纤毛起始生长过程中, CP110和CEP97从中心粒顶端的移除对于母中心粒到基体的转变十分重要。在不长初级纤毛的细胞中, CP110可以与CPAP共同参与调控中心粒的长度^[37]。在长初级纤毛的细胞中, CP110或CEP97的缺失会导致处于增殖周期的细胞形成初级纤毛, 而在G₀期细胞中过表达CP110或CEP97会抑制初级纤毛的形成。在CP110等从母中心粒移除之

前, TTBK2会被CEP164、CEP350和FOP招募到母中心粒远端附属结构, 并将CEP164磷酸化, 致使母中心粒远端附属结构更加稳定^[38-40]。TTBK2功能的缺失会影响CP110从母中心粒远端的移除, 同时IFT也无法被募集到基体上^[30]。进一步研究表明, TTBK2能将CEP97磷酸化, 因此CEP97的磷酸化可能参与了CP110从母中心粒的移除^[38]。CP110可以通过被NEURL-4和EDD-DYRK2-DDB1^{VprBP}泛素化调控初级纤毛生长。最近的研究发现, 在血清饥饿之后, CEP97通过CUL3-RBX1-KCTD10 E3泛素连接酶而发生降解, 促使CP110的移除。关于CEP97的磷酸化是否与其泛素化降解有关还有待探究^[41-42](图3)。

KIF24是kinesin 13家族的成员, 有解聚微管的活性, 它能够与CP110/CEP97相互作用, 共同负调控初级纤毛的生长。与CP110/CEP97不同, KIF24在初级纤毛生长时并不从母中心粒远端完全移除(图3)。但敲除KIF24会使CP110/CEP97不能结合到母中心



在母中心粒远端, KIF24通过MPP9招募CP110/CEP97, 使之像“帽子”盖在中心粒微管的正极端, 抑制微管的组装。当纤毛起始生长时, TTBK2被CEP164、CEP350和FOP招募到母中心粒远端附属结构, 使MPP9等蛋白被TTBK2磷酸化, 接着被泛素化降解, 从而使CP110/CEP97等从母中心粒远端移除, 促使纤毛的轴丝微管组装延伸。

KIF24 recruits CP110/CEP97 through MPP9, forming a cap at the distal end of the mother centriole to inhibit ciliogenesis. At the initial step of ciliogenesis, TTBK2 is recruited to the distal end of the mother centriole by CEP164, CEP350 and FOP, and phosphorylates MPP9 for its ubiquitin-mediated degradation. Subsequently, the degradation of MPP9 causes the removal of CEP97 and CP110 from the distal end of the mother centriole and initiates cilia formation.

图3 CP110/CEP97及其相关蛋白与初级纤毛起始生长

Fig.3 Removal of CP110/CEP97 complex during ciliogenesis

粒远端, 促进初级纤毛形成。3D-SIM(3D-structured illumination microscopy)观察结果显示, CP110在母中心粒远端的定位比子中心粒更弱一些, 敲低CEP164会增强CP110在母中心粒远端的定位, 这可能是因为敲低CEP164后, TTBK2不能被招募到母中心粒远端, 因此CP110的移除受到影响。与CP110相反, KIF24在母中心粒远端有着更强的定位, 这可能与KIF24解聚微管及调控中心粒的长度有关。然而, 在不长初级纤毛的细胞中, 敲除KIF24并不会使中心粒过度伸长, 而CP110或CEP97的敲低会使中心粒伸长^[43-44]。

MPP9(M phase phosphoprotein 9)最早被鉴定为有丝分裂中期受到磷酸化修饰的蛋白, 该蛋白在细胞间期定位于高尔基体^[45]。随后, 人们发现, MPP9在间期细胞中定位于母中心粒的近端和远端。在母中心粒的远端, MPP9通过与KIF24和CP110/CEP97复合体的相互作用而抑制中心粒微管的组装。在RPE-1、3T3等能长初级纤毛的细胞中, 敲低/敲除KIF24或MPP9都会使CP110/CEP97蛋白水平下降, 并影响其母中心粒远端的定位。当细胞进入G₀期后, 定位在母中心粒远端的MPP9会被CEP164所招募的TTBK2磷酸化, 磷酸化的MPP9会发生泛素化降解, 从而使MPP9在母中心粒远端的定位减弱, 影响CP110/CEP97在母中心粒远端的定位, 促进初级初级纤毛的生长^[36,46](图3)。

3.1.2 CEP290与初级纤毛起始生长 CEP290(又称BBS14、NPHP6、JBTS5、SLSN6、MKS4和LCA10^[47])是初级纤毛生长过程中的正调控因子, 主要定位在初级纤毛的过渡区和中心粒卫星区域。中心粒卫星蛋白SSX2IP参与调节CEP290在过渡区和中心粒卫星的定位^[48]。CEP290的N-端和C-端各有一段肌球蛋白的同源序列, 可能与调节微丝的动态组装以及使基体锚定在细胞膜上相关^[49-50]。CEP290在过渡区与CC2D2A、TCTN1、AHI1、MKS1、TCTN2、TCTN3、B9D1、B9D2、TMEM216和TMEM67等形成一个巨大的蛋白复合体。CEP290功能缺失会使中心粒迁移到细胞皮质的过程受到影响, 并引起视网膜、肾脏、大脑等组织器官发育不良等疾病。研究发现, 当细胞处于增殖周期时, CP110通过抑制CEP290的功能实现对初级纤毛生长的负调控, 而当细胞进入G₀期时, CP110从母中心粒远端移除, 解除对CEP290的功能抑制^[51]。

CEP290在母子中心粒远端还与Talpid3相互作用, 调控Rab8a在纤毛上的定位及初级纤毛膜泡转运, 从而实现对初级纤毛生长的调控。同时, CEP290与BBSome成员MKKS/BBS6相互作用, CEP290的缺失会影响BBS4和BBS8被招募到BBSome, 最终影响初级纤毛内部膜泡及货物的运输^[52]。

3.2 初级纤毛的解聚

当细胞进入G₀/G₁期会形成初级纤毛, 而当细胞重新进入细胞周期或处于应激状态时, 初级纤毛会发生解聚。一些具有初级纤毛的细胞在分化过程中也会出现初级纤毛的解聚, 例如在上皮细胞和间充质成纤维细胞向肌成纤维细胞以及成骨细胞和脂肪细胞形成的过程中, 都会发生初级纤毛的解聚^[53]。

在血清饥饿的细胞内加入血清刺激1~2小时以后, Aurora A会被HEF1-Aurora A-HDAC6信号通路激活。HEF1是一种促肿瘤转移支架蛋白, 在初级纤毛解聚过程中会聚集在初级纤毛基体部, 激活定位在初级纤毛基体的Aurora A, Aurora A进一步磷酸化HDAC6, 被激活的HDAC6使初级纤毛微管去乙酰化, 导致微管的稳定性降低^[54-55]。此外, Plk1还能被PCM1招募到中心体外围, 直接磷酸化激活HDAC6, 调控初级纤毛解聚, 可见Plk1可以通过解聚初级纤毛微管调控细胞周期进程^[56-57]。

KIF24也参与初级纤毛解聚过程的调控。在S/G₂期的蛋白激酶Nek2能结合并且磷酸化KIF24, 导致KIF24微管解聚活性增强^[58-59]。Nek2是NIMA家族相关蛋白激酶, 在母子中心粒近端都有定位, 在G₂/M期可以磷酸化中心体连接蛋白使中心体分离^[60-61]。当细胞处于S/G₂期时, Nek2也在母中心粒远端定位, 调控初级纤毛轴丝微管的解聚, 敲低Nek2会影响细胞进入有丝分裂前初级纤毛的解聚过程。最近研究发现, Nek2在多种癌症中都高表达, 在癌症细胞中过表达Nek2会增强癌症细胞的增殖能力和抗药性, 而敲除Nek2就会缓解这些现象^[62-63]。

Plk1可以磷酸化HDAC6和KIF2A, 增强它们解聚微管的活性。在PCS(premature chromatid separation)症候群患者的细胞中发现, Plk1-KIF2A信号通路被异常激活, 因此初级纤毛生长受阻^[64]。KIF19A也是具有解聚微管活性的kinesin家族的成员, 定位在初级纤毛顶端, 可以调控初级纤毛的长度。体外实验证明, 当微管缺少一些翻译后的修饰后, KIF19A会解聚初级纤毛微管, 这暗示当初级纤毛微管被HDAC6

去乙酰化之后, KIF19A很有可能参与初级纤毛解聚的过程^[65]。

中心体蛋白NDE1也能调控初级纤毛的解聚过程, NDE1在M期高表达, 敲低该蛋白会使初级纤毛增长并使细胞阻滞在G₁期。NDE1能与dynein臂轻链LC8结合, 而LC8又是IFT马达蛋白胞质dynein1b的亚基, NDE1与LC8的结合影响了IFT将物质回运, 从而影响初级纤毛的解聚^[53,66]。

4 初级纤毛蛋白降解途径

初级纤毛的生长及功能的维持依赖于初级纤毛相关蛋白的相互作用, 需要通过合成和降解途径的平衡以达到严格调控。泛素-蛋白酶体途径(ubiquitin proteasome pathway, UPS)是细胞内蛋白质降解的重要途径。蛋白酶体19S的亚基Psm2、Psm3和Psm4以及蛋白酶体20S的亚基Psm5定位于初级纤毛基底部。定位在过渡区的蛋白Rpgrip1与初级纤毛基底部的Psm2结合, 特异性调节初级纤毛基底部的蛋白酶体活性, 调控初级纤毛的Hh信号转导。敲除*Rpgrip1*的小鼠胚胎致死, 而*Rpgrip1*突变与JBTS密切相关。因此, 蛋白酶体系统对于初级纤毛功能的调节至关重要^[67-68]。

E3泛素连接酶是UPS系统的一大家族, 能够特异性地识别底物, 目前已发现多种E3泛素连接酶参与初级纤毛生长的调控。Trichoplein通过结合Aurora A负向调控初级纤毛的生长, 当初级纤毛开始生长时, Trichoplein被E3泛素连接酶KCTD17识别, 通过UPS途径降解^[34,69]; NDE1也是初级纤毛生长的负调控因子, 当细胞退出细胞周期, CDK5使NDE1磷酸化, 并促进E3泛素连接酶FBW7对NDE1的识别, 从而导致NDE1的降解^[66,70]; Mib1(mindbomb1)是定位于中心粒卫星的E3泛素连接酶, 能将中心粒卫星蛋白AZI1和PCM1泛素化, 从而抑制初级纤毛生长^[71]。此外, Mib1还能调控中心粒蛋白Talpid3水平, Talpid3能与Rab8a结合, 促进初级纤毛囊泡的形成, 在初级纤毛生长时, PCM1招募Mib1到中心粒卫星, 使定位于中心粒的Talpid3不被Mib识别, 保证初级纤毛正常生长^[52,72]。E3泛素连接酶复合体底物识别组分VHL肿瘤抑制因子(von Hippel-Lindau tumour suppressor)可定位于初级纤毛, 通过调控GSK3 β 信号通路保证初级纤毛的稳定性, 而这一功能并不依赖于其泛素连接酶活性。此外,

VHL可以泛素化调控Aurora A的转录因子HIF- α , 进而调节Aurora A的活性, 最终调控初级纤毛生长^[73-75]; E3泛素连接酶复合体APC-Cdc20也可定位于初级纤毛基底部, 当细胞进入分裂期, APC-Cdc20识别NEK1, 使NEK1降解, 促进初级纤毛微管的解聚^[76]; Neurl-4是特异性定位在子中心粒的蛋白, 能够通过调节CP110蛋白的水平调节中心粒结构的稳定性。虽然Neurl-4本身不具有泛素连接酶的活性, 但是过表达Neurl-4能提高CP110的泛素化水平^[77-78]。一种可能的原因是Neurl-4可以作为HERC2的底物识别因子调节CP110的水平^[77-78]。在初级纤毛的起始生长过程中, Neurl-4会短暂地定位到母中心粒, 使CP110发生降解从而促使初级纤毛的形成^[79]。

许多去泛素化酶也参与了初级纤毛生长的调控。在正常情况下, USP8可与VHL共同调控HIF1- α 的蛋白水平, 最终实现对初级纤毛生长的调控^[80]; USP21是定位于中心粒的去泛素化酶, 敲低USP21会抑制初级纤毛的形成, 同时USP21可以通过稳定Gli1调控Hh信号通路^[81-82]。此外, USP7也可以通过去泛素化Ci/Gli蛋白实现对Hh信号通路的调控^[83]。除泛素化修饰以外, 还存在许多类泛素化修饰蛋白, 例如SUMO、NEDD8、ISG15以及LC3, 但是关于这些修饰在初级纤毛调控中如何发挥功能还有待进一步研究^[84-85]。

细胞自噬也参与初级纤毛的形成过程, 如LC3能与PCM1、AZI1和OFD1等中心粒卫星蛋白相结合。其中OFD1在初级纤毛形成的起始过程中通过自噬从中心粒卫星移除^[86]。在*ATG5*敲除的自噬缺陷的细胞中, 由于OFD1的降解被阻断, 初级纤毛生长受阻。也有研究表明, 自噬通过降解IFT20影响高尔基体与初级纤毛基底部的物质运输, 抑制初级纤毛的形成^[87]。有趣的是, IFT20和IFT88功能缺失也会抑制血清饥饿导致的细胞自噬, 可见IFT蛋白也参与自噬调控^[87]。目前认为, 基础水平的自噬可以通过调控IFT20抑制初级纤毛生长, 而血清饥饿导致的自噬可以通过降解OFD1促进初级纤毛的形成, 关于自噬与初级纤毛的关系还有待进一步研究。

mTORC1(mammalian target of rapamycin complex 1)是一种重要的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 可以调节细胞生长和代谢, 并且能够抑制自噬。mTORC1也是初级纤毛生长的正向调节因子^[88-89], 其活性受多种信号因子, 如TSC1/2复合物的调控。

TSC1与TSC2形成的复合物使小GTP酶Rheb(Ras-homolog enriched in brain)由活性形式转变为非活化形式,抑制mTORC1的活性;活化的AKT通过磷酸化TSC2,阻止TSC1/2复合物的形成,解除对Rheb的抑制作用,最终激活mTORC1。TSC1能定位在初级纤毛基底部,TSC1或者TSC2的缺失均能促进初级纤毛形成^[90-91]。mTOR信号通路是调节细胞大小的关键信号通路,有研究表明,初级纤毛对于外界机械刺激的感知可以通过调节mTOR信号通路最终实现对细胞大小的调控^[92-93]。

mTOR信号通路的紊乱和自噬功能异常与多种人类疾病相关,例如神经退行性疾病、胰岛素抵抗、肥胖和动脉粥样硬化等多种代谢疾病,这些疾病与纤毛疾病有着类似的临床表征。初级纤毛、mTOR信号通路以及自噬三者之间的调控关系以及临床表征的相似性,为纤毛疾病的临床诊断及治疗提供了新的思路和方法。

5 纤毛疾病

初级纤毛与Hh(Hedgehog)、Wnt(包括经典和非经典的Wnt信号通路)、TGF β 、Notch、PDGFR α 等信号通路密切相关,由于初级纤毛介导多种信号通路的转导,其功能异常会导致机体多种组织、器官(肾、脑、四肢、视网膜、肝脏和骨骼)发生病变,这些疾病统称为纤毛疾病。纤毛疾病包括JBTS、肾消耗性疾病(nephronophthisis, NPHP)、眼-肾综合征(Senior-Loken syndrome, SLS)、口面指综合征(orofacioidigital syndrome, OFD)、室息性胸骨发育不良综合征(Jeune syndrome)、常染色体显性和隐性多囊肾疾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD and autosomal recessive polycystic kidney disease, ARPKD)、先天性黑朦(Leber congenital amaurosis, LCA)、MKS、BBS、遗传性耳聋-色素性视网膜炎综合征(Usher syndrome, US)等。BBS患者主要表现为肥胖、多指、视网膜病变并伴随其他症状;MKS患者由于枕部脑膨出而导致出生致死;PKD患者表现为多指;JBTS患者表现小脑上脚过度伸长,脚间窝过深,小脑蚓体萎缩。当然这些疾病之间也有一些共同表征:低肌肉张力、多囊肾、胼胝体发育不全、智障、呼吸过度/暂停。例如,BBS患者和JBTS患者都会有智障、肌张力减退和呼吸暂停等症状;除JBTS以外几乎都有多指、肾营养不良

症状,而这些纤毛疾病中只有BBS患者常表现为肥胖^[2,94]。纤毛疾病表征的复杂性给临床诊断和治疗造成了极大的困难,因此,对于初级纤毛形成、维持、功能调控的研究对于纤毛疾病的诊疗具有重要意义。

6 总结与展望

初级纤毛作为细胞的“天线”,介导细胞内外信号的转导,其结构及功能异常会导致一系列纤毛疾病。随着分子生物学等技术的发展,对于初级纤毛生长调控的了解越来越多,一些与初级纤毛生长调控的关键蛋白例如CP110/CEP97、TTBK2、CEP290、KIF24和MPP9等的发现,让我们对初级纤毛生长过程有了进一步的了解,但尚有很多问题有待进一步研究。初级纤毛生长不仅受到中心体/纤毛相关蛋白的调控,还受到细胞骨架组分、细胞周期和自噬等的调控,而初级纤毛也会对其进行反馈调节,关于初级纤毛与它们的关系还有待深入探讨。

研究表明,初级纤毛相关蛋白还具有诸如调控细胞分裂、免疫突触的形成、DNA损伤、胞质分裂和染色体分离等生理功能^[19,95-97]。初级纤毛和其他细胞事件关系的深入研究将有助于我们进一步了解其致病机理,为疾病的治疗提供新思路。

参考文献 (References)

- 1 Ishikawa H, Marshall WF. Ciliogenesis: building the cell's antenna. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12(4): 222-34.
- 2 Nigg EA, Raff JW. Centrioles, centrosomes, and cilia in health and disease. *Cell* 2009; 139(4): 663-78.
- 3 Nigg EA. Centrosome duplication: of rules and licenses. *Trends Cell Biol* 2007; 17(5): 215-21.
- 4 Kobayashi T, Dynlacht BD. Regulating the transition from centriole to basal body. *J Cell Biol* 2011; 193(3): 435-44.
- 5 Hoyer-Fender S. Centriole maturation and transformation to basal body. *Semin Cell Dev Biol* 2010; 21(2): 142-7.
- 6 Thazhath R, Jerka-Dziadosz M, Duan J, Wloga D, Gorovsky MA, Frankel J, *et al.* Cell context-specific effects of the beta-tubulin glycylation domain on assembly and size of microtubular organelles. *Mol Biol Cell* 2004; 15(9): 4136-47.
- 7 Wloga D, Webster DM, Rogowski K, Bre MH, Levilliers N, Jerka-Dziadosz M, *et al.* TLL3 Is a tubulin glycine ligase that regulates the assembly of cilia. *Dev Cell* 2009; 16(6): 867-76.
- 8 Pathak N, Austin-Tse CA, Liu Y, Vasilyev A, Drummond IA. Cytoplasmic carboxypeptidase 5 regulates tubulin glutamylation and zebrafish cilia formation and function. *Mol Biol Cell* 2014; 25(12): 1836-44.
- 9 Konno A, Setou M, Ikegami K. Ciliary and flagellar structure and function—their regulations by posttranslational modifications of

- axonemal tubulin. *Int Rev Cell Mol Biol* 2012; 294: 133-70.
- 10 Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development. *Nat Rev Genet* 2010; 11(5): 331-44.
 - 11 Gerdes JM, Katsanis N. Ciliary function and Wnt signal modulation. *Curr Top Dev Biol* 2008; 85: 175-95.
 - 12 Berbari NF, O'Connor AK, Haycraft CJ, Yoder BK. The primary cilium as a complex signaling center. *Curr Biol* 2009; 19(13): R526-35.
 - 13 Grisanti L, Revenkova E, Gordon RE, Iomini C. Primary cilia maintain corneal epithelial homeostasis by regulation of the Notch signaling pathway. *Development* 2016; 143(12): 2160-71.
 - 14 Leitch CC, Lodh S, Prieto-Echague V, Badano JL, Zaghoul NA. Basal body proteins regulate Notch signaling through endosomal trafficking. *J Cell Sci* 2014; 127(Pt 11): 2407-19.
 - 15 Wei Q, Ling K, Hu J. The essential roles of transition fibers in the context of cilia. *Curr Opin Cell Biol* 2015; 35: 98-105.
 - 16 Tran PV, Lehtreck KF. An age of enlightenment for cilia: The FASEB summer research conference on the "Biology of Cilia and Flagella". *Dev Biol* 2016; 409(2): 319-28.
 - 17 Reiter JF, Blacque OE, Leroux MR. The base of the cilium: roles for transition fibres and the transition zone in ciliary formation, maintenance and compartmentalization. *EMBO Rep* 2012; 13(7): 608-18.
 - 18 Benmerah A. The ciliary pocket. *Curr Opin Cell Biol* 2013; 25(1): 78-84.
 - 19 Baldari CT, Rosenbaum J. Intraflagellar transport: it's not just for cilia anymore. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22(1): 75-80.
 - 20 Mukhopadhyay S, Wen X, Chih B, Nelson CD, Lane WS, Scales SJ, *et al.* TULP3 bridges the IFT-A complex and membrane phosphoinositides to promote trafficking of G protein-coupled receptors into primary cilia. *Genes Dev* 2010; 24(19): 2180-93.
 - 21 Sun Z, Amsterdam A, Pazour GJ, Cole DG, Miller MS, Hopkins N. A genetic screen in zebrafish identifies cilia genes as a principal cause of cystic kidney. *Development* 2004; 131(16): 4085-93.
 - 22 Ishikawa H, Ide T, Yagi T, Jiang X, Hirono M, Sasaki H, *et al.* TTC26/DYF13 is an intraflagellar transport protein required for transport of motility-related proteins into flagella. *Elife* 2014; 3: e01566.
 - 23 Pedersen LB, Rosenbaum JL. Intraflagellar transport (IFT) role in ciliary assembly, resorption and signalling. *Curr Top Dev Biol* 2008; 85: 23-61.
 - 24 Rosenbaum JL, Witman GB. Intraflagellar transport. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3(11): 813-25.
 - 25 Jin H, Nachury MV. The BBSome. *Curr Biol* 2009; 19(12): R472-3.
 - 26 Seo S, Baye LM, Schulz NP, Beck JS, Zhang Q, Slusarski DC, *et al.* BBS6, BBS10, and BBS12 form a complex with CCT/TRiC family chaperonins and mediate BBSome assembly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(4): 1488-93.
 - 27 Kim S, Dynlacht BD. Assembling a primary cilium. *Curr Opin Cell Biol* 2013; 25(4): 506-11.
 - 28 Graser S, Stierhof YD, Lavoie SB, Gassner OS, Lamla S, Le Clech M, *et al.* Cep164, a novel centriole appendage protein required for primary cilium formation. *J Cell Biol* 2007; 179(2): 321-30.
 - 29 Schmidt KN, Kuhns S, Neuner A, Hub B, Zentgraf H, Pereira G. Cep164 mediates vesicular docking to the mother centriole during early steps of ciliogenesis. *J Cell Biol* 2012; 199(7): 1083-101.
 - 30 Goetz Sarah C, Liem Karel F, Anderson Kathryn V. The spino-cerebellar ataxia-associated gene Tau tubulin kinase 2 controls the initiation of ciliogenesis. *Cell* 2012; 151(4): 847-58.
 - 31 Tanos BE, Yang HJ, Soni R, Wang WJ, Macaluso FP, Asara JM, *et al.* Centriole distal appendages promote membrane docking, leading to cilia initiation. *Genes Dev* 2013; 27(2): 163-8.
 - 32 Kuhns S, Schmidt KN, Reymann J, Gilbert DF, Neuner A, Hub B, *et al.* The microtubule affinity regulating kinase MARK4 promotes axoneme extension during early ciliogenesis. *J Cell Biol* 2013; 200(4): 505-22.
 - 33 Veleri S, Manjunath SH, Fariss RN, May-Simera H, Brooks M, Fokkett TA, *et al.* Ciliopathy-associated gene Cc2d2a promotes assembly of subdistal appendages on the mother centriole during cilia biogenesis. *Nat Commun* 2014; 5: 4207.
 - 34 Inoko A, Matsuyama M, Goto H, Ohmuro-Matsuyama Y, Hayashi Y, Enomoto M, *et al.* Trichoplein and Aurora A block aberrant primary cilia assembly in proliferating cells. *J Cell Biol* 2012; 197(3): 391-405.
 - 35 Spektor A, Tsang WY, Khoo D, Dynlacht BD. Cep97 and CP110 suppress a cilia assembly program. *Cell* 2007; 130(4): 678-90.
 - 36 Huang N, Zhang D, Li F, Chai P, Wang S, Teng J, *et al.* M-Phase phosphoprotein 9 regulates ciliogenesis by modulating CP110-CEP97 complex localization at the mother centriole. *Nat Commun* 2018; 9(1): 4511.
 - 37 Schmidt TI, Kleylein-Sohn J, Westendorf J, Le Clech M, Lavoie SB, Stierhof YD, *et al.* Control of centriole length by CPAP and CP110. *Curr Biol* 2009; 19(12): 1005-11.
 - 38 Oda T, Chiba S, Nagai T, Mizuno K. Binding to Cep164, but not EB1, is essential for centriolar localization of TTBK2 and its function in ciliogenesis. *Genes Cells* 2014; 19(12): 927-40.
 - 39 Čajánek L, Nigg EA. Cep164 triggers ciliogenesis by recruiting Tau tubulin kinase 2 to the mother centriole. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(28): E2841-E50.
 - 40 Kanie T, Abbott KL, Mooney NA, Plowey ED, Demeter J, Jackson PK. The CEP19-RABL2 GTPase complex binds IFT-B to initiate intraflagellar transport at the ciliary base. *Dev Cell* 2017; 42(1): 22-36 e12.
 - 41 Hossain D, Javadi Esfehiani Y, Das A, Tsang WY. Cep78 controls centrosome homeostasis by inhibiting EDD-DYRK2-DDB1^{VprBP}. *EMBO Rep* 2017; 18(4): 632-44.
 - 42 Nagai T, Mukoyama S, Kagiwada H, Goshima N, Mizuno K. Cullin-3-KCTD10-mediated CEP97 degradation promotes primary cilium formation. *J Cell Sci* 2018; 131(24).
 - 43 Bettencourt-Dias M, Carvalho-Santos Z. Double life of centrioles: CP110 in the spotlight. *Trends Cell Biol* 2008; 18(1): 8-11.
 - 44 Kobayashi T, Tsang William Y, Li J, Lane W, Dynlacht Brian D. Centriolar kinesin Kif24 interacts with CP110 to remodel microtubules and regulate ciliogenesis. *Cell* 2011; 145(6): 914-25.
 - 45 Matsumoto-Taniura N, Pirolet F, Monroe R, Gerace L, Westendorf JM. Identification of novel M phase phosphoproteins by expression cloning. *Mol Biol Cell* 1996; 7(9): 1455-69.
 - 46 Jakobsen L, Vanselow K, Skogs M, Toyoda Y, Lundberg E, Poser I, *et al.* Novel asymmetrically localizing components of human centrosomes identified by complementary proteomics methods. *EMBO J* 2011; 30(8): 1520-35.

- 47 Tsang WY, Dynlacht BD. CP110 and its network of partners coordinately regulate cilia assembly. *Cilia* 2013; 2(1): 9.
- 48 Klinger M, Wang W, Kuhns S, Barenz F, Dräger-Meurer S, Pereira G, *et al.* The novel centriolar satellite protein SSX2IP targets Cep290 to the ciliary transition zone. *Mol Biol Cell* 2014; 25(4): 495-507.
- 49 Chang B, Khanna H, Hawes N, Jimeno D, He S, Lillo C, *et al.* In-frame deletion in a novel centrosomal/ciliary protein CEP290/NPHP6 perturbs its interaction with RPGR and results in early-onset retinal degeneration in the rd16 mouse. *Hum Mol Genet* 2006; 15(11): 1847-57.
- 50 Zhang C, Zhang W, Lu Y, Yan X, Yan X, Zhu X, *et al.* NudC regulates actin dynamics and ciliogenesis by stabilizing cofilin 1. *Cell Res* 2016; 26(2): 239-53.
- 51 Tsang WY, Bossard C, Khanna H, Peränen J, Swaroop A, Malhotra V, *et al.* CP110 suppresses primary cilia formation through its interaction with CEP290, a protein deficient in human ciliary disease. *Dev Cell* 2008; 15(2): 187-97.
- 52 Kobayashi T, Kim S, Lin YC, Inoue T, Dynlacht BD. The CP110-interacting proteins Talpid3 and Cep290 play overlapping and distinct roles in cilia assembly. *J Cell Biol* 2014; 204(2): 215-29.
- 53 Liang Y, Meng D, Zhu B, Pan J. Mechanism of ciliary disassembly. *Cell Mol Life Sci* 2016; 73(9): 1787-802.
- 54 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.
- 55 Kinzel D, Boldt K, Davis EE, Bartscher I, Trumbach D, Diplas B, *et al.* Pitchfork regulates primary cilia disassembly and left-right asymmetry. *Dev Cell* 2010; 19(1): 66-77.
- 56 Wang G, Chen Q, Zhang X, Zhang B, Zhuo X, Liu J, *et al.* PCM1 recruits Plk1 to the pericentriolar matrix to promote primary cilia disassembly before mitotic entry. *J Cell Sci* 2013; 126(Pt 6): 1355-65.
- 57 Lee KH, Johmura Y, Yu LR, Park JE, Gao Y, Bang JK, *et al.* Identification of a novel Wnt5a-CK1 α -Dvl2-Plk1-mediated primary cilia disassembly pathway. *EMBO J* 2012; 31(14): 3104-17.
- 58 Spalluto C, Wilson DI, Hearn T. Nek2 localises to the distal portion of the mother centriole/basal body and is required for timely cilium disassembly at the G₂/M transition. *Eur J Cell Biol* 2012; 91(9): 675-86.
- 59 Kim S, Lee K, Choi JH, Ringstad N, Dynlacht BD. Nek2 activation of Kif24 ensures cilium disassembly during the cell cycle. *Nat Commun* 2015; 6: 8087.
- 60 Fry AM, Mayor T, Meraldi P, Stierhof YD, Tanaka K, Nigg EA. C-Nap1, a novel centrosomal coiled-coil protein and candidate substrate of the cell cycle-regulated protein kinase Nek2. *J Cell Biol* 1998; 141(7): 1563-74.
- 61 He R, Huang N, Bao Y, Zhou H, Teng J, Chen J. LRRC45 is a centrosome linker component required for centrosome cohesion. *Cell Rep* 2013; 4(6): 1100-7.
- 62 Hayward DG, Clarke RB, Faragher AJ, Pillai MR, Hagan IM, Fry AM. The centrosomal kinase Nek2 displays elevated levels of protein expression in human breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64(20): 7370-6.
- 63 Zhou W, Yang Y, Xia J, Wang H, Salama ME, Xiong W, *et al.* NEK2 induces drug resistance mainly through activation of efflux drug pumps and is associated with poor prognosis in myeloma and other cancers. *Cancer Cell* 2013; 23(1): 48-62.
- 64 Miyamoto T, Hosoba K, Ochiai H, Royba E, Izumi H, Sakuma T, *et al.* The microtubule-depolymerizing activity of a mitotic kinesin protein KIF2a drives primary cilia disassembly coupled with cell proliferation. *Cell Rep* 2015; 10: 664-73.
- 65 Niwa S, Nakajima K, Miki H, Minato Y, Wang D, Hirokawa N. KIF19A is a microtubule-depolymerizing kinesin for ciliary length control. *Dev Cell* 2012; 23(6): 1167-75.
- 66 Kim S, Zaghoul NA, Bubenshchikova E, Oh EC, Rankin S, Katsanis N, *et al.* Ndel-mediated inhibition of ciliogenesis affects cell cycle re-entry. *Nat Cell Biol* 2011; 13(4): 351-60.
- 67 Gerhardt C, Lier JM, Burmühl S, Struchtrup A, Deutschmann K, Vetter M, *et al.* The transition zone protein Rpgrip11 regulates proteasomal activity at the primary cilium. *J Cell Biol* 2015; 210(1): 115-33.
- 68 Arts HH, Doherty D, van Beersum SE, Parisi MA, Letteboer SJ, Gordon NT, *et al.* Mutations in the gene encoding the basal body protein RPGRIP1L, a nephrocystin-4 interactor, cause Joubert syndrome. *Nat Genet* 2007; 39(7): 882-8.
- 69 Kasahara K, Kawakami Y, Kiyono T, Yonemura S, Kawamura Y, Era S, *et al.* Ubiquitin-proteasome system controls ciliogenesis at the initial step of axoneme extension. *Nat Commun* 2014; 5: 5081.
- 70 Maskey D, Marlin MC, Kim S, Kim S, Ong EC, Li G, *et al.* Cell cycle-dependent ubiquitylation and destruction of NDE1 by CDK5-FBW7 regulates ciliary length. *EMBO J* 2015; 34(19): 2424-40.
- 71 Villumsen BH, Danielsen JR, Povlsen L, Sylvestersen KB, Merdes A, Beli P, *et al.* A new cellular stress response that triggers centriolar satellite reorganization and ciliogenesis. *EMBO J* 2013; 32(23): 3029-40.
- 72 Wang L, Lee K, Malonis R, Sanchez I, Dynlacht BD. Tethering of an E3 ligase by PCM1 regulates the abundance of centrosomal KIAA0586/Talpid3 and promotes ciliogenesis. *Elife* 2016; 5: pii: e12950.
- 73 Thoma CR, Frew IJ, Hoerner CR, Montani M, Moch H, Krek W. pVHL and GSK3 β are components of a primary cilium-maintenance signalling network. *Nat Cell Biol* 2007; 9(5): 588-95.
- 74 Cockman ME, Masson N, Mole DR, Jaakkola P, Chang GW, Clifford SC, *et al.* Hypoxia inducible factor- α binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Biol Chem* 2000; 275(33): 25733-41.
- 75 Xu J, Li H, Wang B, Xu Y, Yang J, Zhang X, *et al.* VHL inactivation induces HEF1 and Aurora kinase A. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(12): 2041-6.
- 76 Wang W, Wu T, Kirschner MW. The master cell cycle regulator APC-Cdc20 regulates ciliary length and disassembly of the primary cilium. *Elife* 2014; 3: e03083.
- 77 Li J, Kim S, Kobayashi T, Liang FX, Korzeniewski N, Duensing S, *et al.* Neurl4, a novel daughter centriole protein, prevents formation of ectopic microtubule organizing centres. *EMBO Rep* 2012; 13(6): 547-53.
- 78 Al-Hakim AK, Bashkurov M, Gingras AC, Durocher D, Pelletier L. Interaction proteomics identify NEURL4 and the HECT E3 ligase HERC2 as novel modulators of centrosome architecture. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11(6): M111.014233.

- 79 Loukil A, Tormanen K, Sutterlin C. The daughter centriole controls ciliogenesis by regulating Neurl-4 localization at the centrosome. *J Cell Biol* 2017; 216(5): 1287-300.
- 80 Troilo A, Alexander I, Muehl S, Jaramillo D, Knobloch KP, Krek W. HIF1 α deubiquitination by USP8 is essential for ciliogenesis in normoxia. *EMBO Rep* 2014; 15(1): 77-85.
- 81 Urbe S, Liu H, Hayes SD, Heride C, Rigden DJ, Clague MJ. Systematic survey of deubiquitinase localization identifies USP21 as a regulator of centrosome- and microtubule-associated functions. *Mol Biol Cell* 2012; 23(6): 1095-103.
- 82 Heride C, Rigden DJ, Bertsoulaki E, Cucchi D, De Smaele E, Clague MJ, *et al.* The centrosomal deubiquitylase USP21 regulates Gli1 transcriptional activity and stability. *J Cell Sci* 2016; 129(21): 4001-13.
- 83 Zhou Z, Yao X, Li S, Xiong Y, Dong X, Zhao Y, *et al.* Deubiquitination of Ci/Gli by Usp7/HAUSP regulates Hedgehog signaling. *Dev Cell* 2015; 34(1): 58-72.
- 84 Wheway G, Schmidts M, Mans DA, Szymanska K, Nguyen TT, Racher H, *et al.* An siRNA-based functional genomics screen for the identification of regulators of ciliogenesis and ciliopathy genes. *Nat Cell Biol* 2015; 17(8): 1074-87.
- 85 Li Y, Zhang Q, Wei Q, Zhang Y, Ling K, Hu J. SUMOylation of the small GTPase ARL-13 promotes ciliary targeting of sensory receptors. *J Cell Biol* 2012; 199(4): 589-98.
- 86 Tang Z, Lin MG, Stowe TR, Chen S, Zhu M, Stearns T, *et al.* Autophagy promotes primary ciliogenesis by removing OFD1 from centriolar satellites. *Nature* 2013; 502(7470): 254-7.
- 87 Pampliega O, Orhon I, Patel B, Sridhar S, Diaz-Carretero A, Beau I, *et al.* Functional interaction between autophagy and ciliogenesis. *Nature* 2013; 502(7470): 194-200.
- 88 Neufeld TP. TOR-dependent control of autophagy: biting the hand that feeds. *Curr Opin Cell Biol* 2010; 22(2): 157-68.
- 89 Jung CH, Ro SH, Cao J, Otto NM, Kim DH. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Lett* 2010; 584(7): 1287-95.
- 90 Yuan S, Li J, Diener DR, Choma MA, Rosenbaum JL, Sun Z. Target-of-rapamycin complex 1 (Torc1) signaling modulates cilia size and function through protein synthesis regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(6): 2021-6.
- 91 Hartman TR, Liu D, Zilfou JT, Robb V, Morrison T, Watnick T, *et al.* The tuberous sclerosis proteins regulate formation of the primary cilium via a rapamycin-insensitive and polycystin 1-independent pathway. *Hum Mol Genet* 2009; 18(1): 151-63.
- 92 Wullschlegel S, Loewith R, Hall MN. TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* 2006; 124(3): 471-84.
- 93 Boehlke C, Kotsis F, Patel V, Braeg S, Voelker H, Bredt S, *et al.* Primary cilia regulate mTORC1 activity and cell size through Lkb1. *Nat Cell Biol* 2010; 12(11): 1115-22.
- 94 Novarino G, Akizu N, Gleeson JG. Modeling human disease in humans: the ciliopathies. *Cell* 2011; 147(1): 70-9.
- 95 Kim JC, Ou YY, Badano JL, Esmail MA, Leitch CC, Friedrich E, *et al.* MKKS/BBS6, a divergent chaperonin-like protein linked to the obesity disorder Bardet-Biedl syndrome, is a novel centrosomal component required for cytokinesis. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 5): 1007-20.
- 96 Kim JC, Badano JL, Sibold S, Esmail MA, Hill J, Hoskins BE, *et al.* The Bardet-Biedl protein BBS4 targets cargo to the pericentriolar region and is required for microtubule anchoring and cell cycle progression. *Nat Genet* 2004; 36(5): 462-70.
- 97 Sivasubramaniam S, Sun X, Pan YR, Wang S, Lee EY. Cep164 is a mediator protein required for the maintenance of genomic stability through modulation of MDC1, RPA, and CHK1. *Genes Dev* 2008; 22(5): 587-600.