肿瘤相关研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001399

纤毛内转运蛋白 20 的研究进展

闵　洁，柳赟昊，周　婷，张　玲

（武汉科技大学医学院公共卫生学院劳动卫生与环境卫生学教研室，武汉　430065）

【摘　要】纤毛内转运蛋白 20（intraflagellar transport protein 20，IFT20）是细胞纤毛内转运蛋白 B 类中的一种，定位于高尔基体，在纤毛内蛋白转运、纤毛组装和维持纤毛正常形态等多种生理功能的调节中具有关键性作用。IFT20 的异常表达与肿瘤、多囊肾、免疫紊乱等多种疾病的发生有关，可能是一些重大疾病防治的分子靶点。

【关键词】纤毛内转运蛋白 20；纤毛形成；纤毛不动综合征；双向转运

【中图分类号】R329.2+5　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-05-27

Advances of intraflagellar transport protein 20 in current research

Min Jie, Liu Yunhao, Zhou Ting, Zhang Ling

(Teaching and Research Section of Occupational and Environmental Health, School of Public Health, Wuhan University of Science & Technology)

【Abstract】intraflagellar transport protein 20(IFT20) is one kind of protein of intraflagellar transport B complex, mainly located in golgi body. IFT20 plays a pivotal role in transporting molecular motors, assembling and maintaining cilia. The defection of IFT20 may cause various diseases including cancer, polycystic kidney disease and immune disorder, making it a molecular target for prevention and treatment of major diseases.

【Key words】intraflagellar transport protein 20; ciliogenesis; primary ciliary dyskinesia; bidirectional transport

许多人类生长发育疾病与纤毛结构紊乱、长度失调有关，纤毛相关疾病常涉及多个系统：肝肾胰多囊性病变、生殖能力降低、呼吸系统感染、多器官形成障碍等[1]。近年来随着对纤毛研究的深入，纤毛内转运蛋白 20（intraflagellar transport protein 20，IFT20）作为一种维持纤毛正常功能的重要蛋白，其缺失或突变与许多全身性疾病有关[2-4]，认为该基因很可能适用于疾病的预防和早期诊断。目前对纤毛内转运（Intraflagellar transport，IFT）蛋白家族中 IFT80 和 IFT88 蛋白的研究较多，但对 IFT20 的研究仅局限于初始阶段。本文对 IFT20 的研究进行梳理、综述，希望能对今后 IFT20 蛋白的深入研究提供参考。

作者介绍：闵　洁，Email：minjie930@163.com，研究方向：关键蛋白在男性生殖健康中的作用机制。

通信作者：张　玲，Email：zhangling@wust.edu.cn。

基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81300536、81671514）；湖北省卫纪委项目经费资助项目（编号：WJ2015Q026）。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170919.1545.002.html（2017-09-19）

1　纤毛内转运

1.1　纤毛内转运蛋白

纤毛存在于真核细胞表面，感受细胞外环境中的压力、生长因素和化学复合物[5]，维持细胞内外环境的稳定。IFT 是影响纤毛形成的关键过程，即多种蛋白复合物沿着纤毛中心轴丝微管进行双向转运的过程[6]。参与 IFT 过程的转运蛋白分为 A、B 两类：A 类蛋白利用 cytoplasmic dynein 完成从纤毛顶端到基部的逆向转运，包括 IFT143、IFT44 蛋白等；B 类蛋白利用 kinesin-II 完成从纤毛基部至顶端的正向转运[7]，包括 IFT20、IFT88、IFT80 蛋白等。IFT 蛋白被认为是维持纤毛正常形态和功能的运输载体[8]，若缺失可能导致多种纤毛相关疾病：如 IFT27 蛋白缺失致巴尔得-别德尔综合征（Bardet-Biedl syndrome，BBS）[9]，IFT43、IFT121 蛋白缺失致颅骨外胚层发育不良[10]，IFT144、IFT172 蛋白缺失致 Jeune 综合征[11]等。

1.2　IFT20 蛋白简介

IFT20 蛋白属于 IFT 蛋白 B 类，由 IFT20 基因编码，是

IFT蛋白家族中最小的蛋白。IFT20 基因由 6 个外显子组成，位于人类染色体 17p11.1，cDNA 全长为 1 060 bp，编码的蛋白质含 158 个氨基酸。IFT20 基因高度保守，在啮齿动物和非灵长类动物中均可检测到其同源物。人类和鼠类的 IFT20 蛋白高度相似，其氨基酸序列 82.9%相近，其中 82.3%完全一致。在正常组织中，该基因主要在人类的脑、肺、肾、胰和睾丸中大量表达，在胎盘、肝、胸腺、前列腺中也有少量表达[4]。IFT20 蛋白定位于高尔基复合体，在细胞中具有高度活性，在高尔基体和纤毛微管中来回移动[12]。

1.3 IFT20 蛋白功能

在 IFT 过程中，IFT20 蛋白将从高尔基体释放的囊泡募集至纤毛基底部，以驱动蛋白作为载体，共同沿着纤毛轴丝向顶端运输，进行细胞内外环境物质信息交换[13]，参与纤毛组装使其达到相对恒定的长度。Follit 等[12]完全敲除小鼠中的 *Ift*20 基因后发现纤毛组装明显受阻，PC2(polycystin-2)蛋白大量减少，但高尔基体结构不受影响。后来的研究[14]证实 IFT20 蛋白需要依附高尔基蛋白 GMAP210/TRIP11 定位至高尔基体。敲除 Gmap210/Trip11 基因的老鼠一出生就死于多种疾病，包括生长受限、心脏室间隔缺损、脐突出、肺发育不全等，高尔基体结构虽然正常，但 IFT20 蛋白不再附着于高尔基体，提示 GMAP210 蛋白的缺失引起 IFT20 蛋白的定位紊乱。另有研究发现，CCDC41 蛋白的缺失虽不影响 IFT20 蛋白在高尔基体的定位，但 IFT20 蛋白已不再能募集蛋白至纤毛基底部[15]，提示 IFT20 蛋白可能与其他蛋白相互作用共同参与 IFT 过程。

近期研究发现，IFT20 蛋白不仅在有纤毛的细胞中表达，在无纤毛的 T 淋巴细胞中也有表达。在 T 细胞抗原受体(T cell antigen receptor，TCR)形成早期，IFT20 蛋白作为 TCR 与免疫突触循环之间的中央调节器，与 Rab5 形成一种复合物来共同调节 TCR 与免疫突触之间的信号往来。在条件性敲除 *Ift*20 基因的 T 细胞中，完整的信号回路被抑制，大量Rab5 积聚在 TCR 内，引起 T 细胞活化、增殖缺陷，不能产生抗原特异性 T 细胞反应，提示 IFT20 蛋白可能选择性地利用特定受体来对免疫突触进行极化，抑制 T 细胞的免疫应答反应[16-17]。

2 IFT20 蛋白与疾病的相关性

2.1 IFT20 蛋白的异常表达影响肿瘤的发生发展

在口腔鳞癌、胃癌、卵巢癌中，IFT20 蛋白的异常高表达可加快肿瘤细胞的增殖分化和侵袭速度[18-21]；在非小细胞癌和骨肉瘤中，IFT20 蛋白的表达升高是促进肿瘤扩散、转移的重要因素之一[22-23]。

关于 IFT20 蛋白影响肿瘤发生发展的机制，多数学者认为与 Hh(hedgehog)信号通路异常相关。正常生理活动下，参与 Hh 信号通路的核心蛋白位于纤毛上，主要调控细胞的生长发育。在小鼠肿瘤细胞中，因 *Ift*20 基因表达增高，纤毛长度增加，Hh 信号通路被异常激活，促使细胞周期缩短及异常增生，提示 *Ift*20 基因可能通过调控 Hh 信号通路影响肿瘤形成[24]。此外，肿瘤的发展与细胞自噬密切相关，Hh 通路对细胞自噬起正调节作用，*Ift*20 基因的缺失造成 Hh 通路信号丢失，不能正常激活细胞自噬。自噬作用的启动蛋白 ATG 位于纤毛基部，实验证明，IFT20 蛋白的数量受限制后可影响ATG 蛋白的转运[25]，进一步证实 IFT20 蛋白可负向调节细胞自噬的诱导和降解。

在 IFT20 蛋白影响肿瘤发生的过程中，IFT 蛋白间的协同效应也起着关键作用。相比单独敲除原纤毛中 *Ift*88 基因，在共同敲除 *Ift*88、*Ift*20 基因的小鼠干细胞中，GATA4(该蛋白促进肿瘤形成的甲基化)和 Hh 通路受体 Ptc1 的表达及定位被抑制得更明显[26]，推测 IFT20 与 IFT88 两种蛋白可能在癌变过程中发生协同作用。

2.2 *Ift*20 基因缺失诱发多囊肾形成

小鼠胚胎的肾脏缺失 *Ift*20 基因导致出生后小鼠双侧肾肿大。特异性敲除集合管 *Ift*20 基因后，有丝分裂时纺锤体走向紊乱引起细胞结构失常，促进囊性肾细胞的后天性急速扩增[27]，诱发多囊肾(polycystic kidney disease，PKD)。事实上，有两个重要基因 PKD1 和 PKD2 参与多囊肾的发生，其分别编码的蛋白 PC1 和 PC2 均位于纤毛膜上[28]，通过调控纤毛膜上的 Ca^{2+}通道以稳定胞内 Ca^{2+}浓度[29]，*Ift*20 基因的缺失或突变可导致 PC1/PC2 缺失，使胞内 Ca^{2+}浓度降低，破坏 Ca^{2+}调节的信号通路，导致正常细胞周期失调，多囊肾形成。最新研究发现，激酶相关蛋白(Yes kinase-associated protein，YAP)是引起肾囊肿的重要蛋白之一，Yap 基因缺失后纤毛数量明显减少且长度变短，对斑马鱼胚胎细胞 MO(morpholino)显微共注射低浓度 Yap MO 和 Ift20 MO，肾囊肿发生率远大于单独注射 Yap MO，表明 IFT20 蛋白可能与 YAP 蛋白在肾囊肿形成过程中存在协同作用[30]，但具体的作用机制尚未阐明。

2.3 IFT20 蛋白与其他系统异常相关

免疫系统方面，在患有胶原蛋白诱导的免疫性关节炎(collagen-Ⅱ inducedarthritis，CIA)小鼠中，早期敲除 *Ift*20 基因后，CIA 发生率及严重程度明显降低，炎症反应也有所好转[31]，但在 T 淋巴细胞成熟晚期敲除 *Ift*20 基因后效果不明显。生殖系统方面，精子尾又称鞭毛，鞭毛的完整性与精子的运动能力直接相关，Sironen 等[32]在研究影响小鼠精子发生过程中的相关蛋白时，发现 IFT20 蛋白与 SPEF2 蛋白相互作用促进精子尾的失活或畸形导致不育。呼吸系统方面，气道中纤毛基底蛋白会影响 IFT20 等 B 类蛋白的分布，从而影响气道纤毛的正常形态[33]，造成纤毛运动障碍、气道异物堆积，引起呼吸道感染疾病。心脏发育方面，敲除小鼠胚胎干细胞中 *Ift*20 基因导致其不能正常分化为心肌细胞[26]，并引起平面细胞极化(planar cell polarity，PCP)信号通路紊乱，IFT20 蛋白

缺失造成 PCP 核心蛋白 VANGL2 在细胞中不对称蓄积，阻碍正常心脏发育过程[34]。在视锥细胞中，IFT20 蛋白将视紫红质从细胞的内段转运到外段，特异性敲除 *Ift*20 基因后，纤毛不能传送视紫红质，引起视紫红质在细胞内段大量堆积而导致神经退行性病变[35-36]。

3 结语与展望

IFT20 作为纤毛中唯一的一种双重定位蛋白，参与纤毛组装和细胞内蛋白运输、调控等多种生理功能。IFT20 蛋白在肿瘤组织、泌尿、免疫、生殖、呼吸等多系统的疾病中异常表达，均显示 IFT20 蛋白具有诊断、治疗前景。然而目前关于 IFT20 蛋白的基础研究仍有一系列的问题尚待解决：①IFT20 蛋白在蛋白运输过程中如何识别被运载蛋白、在纤毛基底部如何完成筛选、运输过程中还有哪些蛋白协助 IFT20 蛋白？关于纤毛内转运的基本过程还需深入探讨。②IFT20 蛋白是否参与除 Hh 信号通路以外的其他信号传导通路的功能调节？在不同器官和组织中，IFT20 蛋白的缺失对引起疾病的原因是否相同？③IFT20 蛋白对无纤毛结构细胞有何影响？根据 IFT20 蛋白在肿瘤组织中特异性表达的特点，IFT20 蛋白可否作为一个新的肿瘤标志物或者治疗靶点等都值得进一步探索。

目前本实验室已获得 *Ift*20 基因全身广泛性敲除小鼠及生殖系统特异性敲除小鼠模型，正在做 *Ift*20 基因的功能研究，依据 IFT20 蛋白功能的复杂性来看，可能还有许多疾病与 *Ift*20 基因的缺失有关，但由于现阶段对 IFT20 蛋白的研究尚且不够深入，阻碍了人们全面了解 IFT20 蛋白与疾病的关系。利用现有的基因敲除小鼠模型，继续深入研究 IFT20 蛋白在纤毛性和非纤毛性细胞中的功能，以及 IFT20 蛋白与其他蛋白间的相互作用是否对纤毛形成产生影响，*Ift*20 基因在肿瘤发生发展中的作用机制，完善对纤毛转运蛋白的认识是科研人员今后需要一直进行的重要课题。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] Noda K，Kitami M，Kitami K，et al. Canonical and noncanonical intraflagellar transport regulates craniofacial skeletal development[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2016，113(19)：E2589-E2597.

[3] Jonassen JA，San Agustin J，Follit JA，et al. Deletion of IFT20 in the mouse kidney causes misorientation of the mitotic spindle and cystic kidney disease[J]. J Cell Biol，2008，183(3)：377-384.

[4] Yin G，Dai J，Ji C，et al. Cloning and characterization of the human IFT20 gene[J]. Mol Biol Rep，2003，30(4)：255-260.

[5] Mizuno N，Taschner M，Engel BD，et al. Structural studies of ciliary components[J]. J Mol Biol，2012，422(2)：163-180.

[6] Taschner M，Bhogaraju S，Lorentzen E. Architecture and function of IFT complex proteins in ciliogenesis[J]. Differentiation，2012，83(2)：S12-S22.

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

[8] Cao Y，Park A，Sun Z. Intraflagellar transport proteins are essential for cilia formation and for planar cell polarity[J]. J Am Soc Nephrol，2010，21(8)：1326-1333.

[9] Aldahmesh MA，Li Y，Alhashem A，et al. IFT27，encoding a small GTPase component of IFT particles，is mutated in a consanguineous family with Bardet-Biedl syndrome[J]. Hum Mol Genet，2014，23(12)：3307-3315.

[10] Arts HH，Bongers EM，Mans DA，et al. C14ORF179 encoding IFT43 is mutated in Sensenbrenner syndrome[J]. J Med Genet，2011，48(6)：390-395.

[11] Halbritter J，Bizet AA，Schmidts M，et al. Defects in the IFT-B component IFT172 cause Jeune and Mainzer-Saldino syndromes in humans[J]. Am J Hum Genet，2013，93(5)：915-925.

[12] Follit JA，Tuft RA，Fogarty KE，et al. The intraflagellar transport protein IFT20 is associated with the Golgi complex and is required for cilia assembly[J]. Mol Biol Cell，2006，17(9)：3781-3792.

[13] Jackson PK. Do cilia put brakes on the cell cycle[J]. Nat Cell Biol，2011，13(4)：340-342.

[14] Follit JA，San Agustin JT，Xu F，et al. The Golgin GMAP210/TRIP11 anchors IFT20 to the Golgi complex[J]. PLoS Genet，2008，4(12)：e1000315.

[15] Joo K，Kim CG，Lee MS，et al. CCDC41 is required for ciliary vesicle docking to the mother centriole[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2013，110(15)：5987-5992.

[16] Finetti F，Patrussi L，Masi G，et al. Specific recycling receptors are targeted to the immune synapse by the intraflagellar transport system[J]. J Cell Sci，2014，127(Pt 9)：1924-1937.

[17] Vivar OI，Masi G，Carpier JM，et al. IFT20 controls LAT recruitment to the immune synapse and T-cell activation in vivo[J]. Proc Natl Acad Sci USA，2016，113(2)：386-391.

[18] 陈亚琼. 口腔鳞癌术后组织中细胞纤毛转运蛋白 20、Furin 和上皮型黏附素的表达及意义[J]. 中国老年学杂志，2015，35(13)：3638-3640.

[19] 胡顺成. 胃腺癌中细胞纤毛转运蛋白 20、组织蛋白酶 B 和 D 的表达及意义[J]. 中国老年学杂志，2015，35(18)：5201-5203.

[20] 艾小庆，李永川，刘玉嵌，等. 卵巢浆液性腺癌术后组织中纤毛内转运蛋白 20、上皮型和 P 型钙黏素表达及相关性[J]. 中国老年学杂志，2015，35(16)：4571-4573.

[21] 牛 娜，刘 乾，程 丽. 157 例卵巢肿瘤中 IFT20 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志，2014，30(7)：736-740.

[22] 牛 灵，董雅璐. 非小细胞肺癌中 IFT20、MMP-2 和 MMP-9 表达关系的研究[J]. 中华临床医师杂志（电子版），2015，9(10)：187-189.

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001114

解读 2015 年 WHO 肺、胸膜、胸腺及心脏肿瘤分类（胸膜）

方三高[1]，李晟磊[2]，肖华亮[1]，陈　岗[3]

（1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所病理科，重庆　400042；2. 郑州大学第一附属医院病理科，郑州　450052；
3. 上海中山医院病理科，上海　200032）

Analysis on WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart, 2015 edition (pleura)

Fang Sangao[1], Li Shenglei[2], Xiao Hualiang[1], Chen Gang[3]

(1. Department of Pathology, Daping Hospital and Research Institute of Surgery, The Third Military Medical University; 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital, Zhengzhou University; 3. Department of Pathology, Zhongshan Hospital)

【中图分类号】R738.6　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2015-11-29

作者介绍：方三高，Email：fangsangaode@163.com，
研究方向：肿瘤病理。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20161215.1617.094.html
（2016-12-15）

[23] 温洪鹏. 老年骨肉瘤术后组织中纤毛内转运蛋白 20、癌胚抗原相关细胞黏附分子 6 和抑癌基因的表达及意义[J]. 中国老年学杂志，2015，35(12)：3333-3335.

[24] Ferraro S，Gomez-Montalvo AI，Olmos R，et al. Primary cilia in rat mature Müller glia：downregulation of IFT20 expression reduces sonic hedgehog-mediated proliferation and dedifferentiation potential of Muller glia primary cultures[J]. Cell Mol Neurobiol，2015，35(4)：533-542.

[25] Pampliega O，Orhon I，Patel B，et al. Functional interaction between autophagy and ciliogenesis[J]. Nature，2013，502(7470)：194-200.

[26] Clement CA，Kristensen SG，Mollgard K，et al. The primary cilium coordinates early cardiogenesis and hedgehog signaling in cardiomyocyte differentiation[J]. J Cell Sci，2009，122(Pt 17)：3070-3082.

[27] Ko JY，Yoo KH，Song SA，et al. Inactivation of max-interacting protein 1 induces renal cilia disassembly through reduction in levels of intraflagellar transport 20 in polycystic kidney[J]. J Biol Chem，2013，288(9)：6488-6497.

[28] Ko JY，Park JH. Mouse models of polycystic kidney disease induced by defects of ciliary proteins[J]. BMB Rep，2013，46(2)：73-79.

[29] Fogelgren B，Lin SY，Zuo X，et al. The exocyst protein Sec10 interacts with Polycystin-2 and knockdown causes PKD-phenotypes[J]. PLoS Genet，2011，7(4)：e1001361.

[30] He L，Xu W，Jing Y，et al. Yes-associated protein(Yap) is necessary for ciliogenesis and morphogenesis during pronephros development in zebrafish(Danio Rerio)[J]. Int J Biol Sci，2015，11(8)：935-947.

[31] Yuan X，Garrett-Sinha LA，Sarkar D，et al. Deletion of IFT20 in early stage T lymphocyte differentiation inhibits the development of collagen-induced arthritis[J]. Bone Res，2014，2：14038.

[32] Sironen A，Hansen J，Thomsen B，et al. Expression of SPEF2 during mouse spermatogenesis and identification of IFT20 as an interacting protein[J]. Biol Reprod，2010，82(3)：580-590.

[33] Siller SS，Burke MC，Li FQ，et al. Chibby functions to preserve normal ciliary morphology through the regulation of intraflagellar transport in airway ciliated cells[J]. Cell Cycle，2015，14(19)：3163-3172.

[34] May-Simera HL，Petralia RS，Montcouquiol M，et al. Ciliary proteins Bbs8 and Ift20 promote planar cell polarity in the cochlea[J]. Development，2015，142(3)：555-566.

[35] Keady BT，Le YZ，Pazour GJ. IFT20 is required for opsin trafficking and photoreceptor outer segment development[J]. Mol Biol Cell，2011，22(7)：921-930.

[36] Crouse JA，Lopes VS，Sanagustin JT，et al. Distinct functions for IFT140 and IFT20 in opsin transport[J]. Cytoskeleton (Hoboken)，2014，71(5)：302-310.

（责任编辑：冉明会）