

廉舒博,陈珏蓉,何苇. 初级纤毛相关信号通路在小鼠腭发育中的机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(7): 137-141.

Lian SB, Chen JR, He W. Research progress on the mechanism of primary cilia and related signaling pathways in mouse palatal development [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(7): 137-141.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.07.019

初级纤毛相关信号通路在小鼠腭发育中的机制研究进展

廉舒博,陈珏蓉,何 苇*

(遵义医科大学附属口腔医院口腔颌面外科,贵州 遵义 563000)

【摘要】 初级纤毛是以微管为基础的细胞器,可感知细胞外机械和化学信号变化,并通过介导多种分子信号通路将信息传导至细胞内,在发育、细胞迁移和细胞分化过程中,扮演着重要角色。近年来有研究发现,小鼠胚胎腭窝上皮和间充质细胞上存在初级纤毛,并且,初级纤毛自身及其传递的信号因子与腭发育密切相关。因此本文将近年来针对初级纤毛及相关信号通路导致腭发育异常机制的研究进展作一综述,以期唇腭裂这一领域的研究者提供新的思考。

【关键词】 初级纤毛;腭发育;Wnt 信号通路;Hh 信号通路;Shh 信号通路

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 07-0137-05

Research progress on the mechanism of primary cilia and related signaling pathways in mouse palatal development

LIAN Shubo, CHEN Juerong, HE Wei*

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Stomatological Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, China)

【Abstract】 Primary cilia are microtubule-based organelles that sense extracellular mechanical and chemical signals, and transmit information into cells by mediating various molecular signaling pathways, which play an important role in development, cell migration, and cell differentiation. In recent years, primary cilia have been found on epithelial and mesenchymal cells of the mouse embryonic palatal process, and the primary cilia themselves and their signaling factors are closely related to palate development. Therefore, this article reviews the recent research progress on the mechanism of palatal dysplasia caused by primary cilia and related signaling pathways to provide new ideas for researchers in the fields of cleft lip and palate.

【Keywords】 primary cilia; palatal development; Wnt signaling pathways; hedgehog signaling pathways; Sonic Hedgehog signaling pathways

初级纤毛是以微管为基础的天线状结构细胞器,在进化上十分保守,是细胞外信号(如生长因子、激素、光、机械刺激、气味和发育形态等)的传感器^[1]。有研究报道 Hedgehog(Hh)、Wnt、PDGF α 和 Ca²⁺ 通道等信号受体定位于纤毛膜上^[2-4],并对机

械应力等多种刺激以及来自细胞外环境的各种信号分子作出反应^[5-6]。初级纤毛的功能或结构缺陷可导致相关信号通路发挥异常,而引起一系列的疾病,称为纤毛相关疾病^[7]。有研究表明腭的生长发育和融合受 Sonic Hedgehog(Shh)、Wnt、FGF 及 TGF

【基金项目】 国家自然科学基金(82160176)。

【作者简介】 廉舒博(1996—),男,在读硕士研究生,研究方向:唇腭裂基础与临床。E-mail: 15688981982@163.com

【通信作者】 何苇(1977—),女,博士,副主任医师,副教授,硕士生导师,研究方向:唇腭裂基础与临床。E-mail: heweichenhui@163.com

等多种信号通路调节^[8-11],其信号传导异常可导致胚胎多种器官发育障碍,其中包括腭的发育。本文对腭发育机制中相关的初级纤毛及相关信号通路作一综述,以期为先天性腭裂发生的防治提供一定的研究基础。

1 初级纤毛的结构与功能

初级纤毛(primary cilia, PC)是根据细胞周期和发育规律进行组装和拆卸的动态细胞器,与细胞的分化状态和微环境密切相关。PC 由 9 对微管组成的中央轴突组成,由基底体成核,并被富含特定信号受体的双层脂膜和离子通道所包围,基底体结构来源于细胞分裂后的中心粒^[12]。在基底和纤毛之间有一个被称为纤毛过渡区(transiton zone, TZ)的区域,它包含特殊的门控结构,如 Y-连接,它与基底体过渡纤维一起,控制纤毛蛋白的进出,从而有助于细胞器的区域化^[13]。除了 TZ 和基底体过渡纤维的门控外,纤毛的组成和功能也受到主动转运机制的调节,包括针对特定受体或信号分子的囊泡运输途径^[14],以及纤毛内运输系统(intraflagellar transport, IFT),它上下拉动轴丝微管,介导特定的纤毛蛋白进入或离开细胞器^[15]。

由于初级纤毛缺乏合成其组装、维持及转运所需的蛋白质的能力,所以需要依赖于 IFT^[16]。IFT 是由多蛋白复合体(称为 IFT 蛋白)沿轴丝介导的双向转运系统。IFT 蛋白根据生化特性及运输方向不同分为 IFT-A 复合体 IFT-B 复合体。IFT-B 复合体介导的纤毛蛋白从纤毛基底部运输到纤毛顶部的运输称为顺向转运^[17]。IFT-B 复合体包含了 16 种蛋白质(IFT20、IFT22、IFT25、IFT27、IFT38、IFT46、IFT52、IFT54、IFT56、IFT57、IFT70、IFT74、IFT80、IFT81、IFT88 和 IFT172),其中,IFT88 是 IFT-B 复合物的核心组件^[18]。顺向转运还依赖于异源三聚体驱动蛋白-2 蛋白(heterotrimeric kinesin-2 protein, kinesin-2),该蛋白由驱动蛋白-3A(kinesin like protein 3A, KIF3A)和驱动蛋白-3B(kinesin like protein 3B, KIF3B)以及一个附属亚基运动相关蛋白(kinesin-associated protein, KAP)组成。从纤毛顶端到基底部的运输称为逆向转运,是由 Dynein-2 和 IFT 复合体 A 介导的^[16-17]。IFT-A 复合体由 6 种蛋白组成,包括 IFT43、IFT121、IFT122、IFT139、IFT140 和 IFT144,其中,IFT122 是 IFT-A 复合体的中心枢纽^[19-20]。由于 PC 自身需依靠 IFT 蛋白介导相关信

号分子蛋白的转运,IFT 系统的任何蛋白成分的缺失都会导致初级纤毛结构、功能及相关信号通路的异常,从而引起纤毛相关疾病^[7,21]。

2 腭的发育过程

腭的发育过程是颅面部形态发生的重要事件。从宏观角度来看,腭由原发腭和继发腭融合而成,原发腭来自中鼻突,并最终形成前牙区的硬腭。继发腭来自左右两个上颌突,并向中线方向生长,但由于舌发育较快,且几乎充满了原始口腔,因此继发腭在舌两侧垂直向下生长;由于下颌骨的长度和宽度的增加以及头颅因发育而向上抬高等因素,舌的形态变得扁平且位置逐渐下降,继发腭向水平方向转动并向中线生长;继发腭已经达到舌面上方的水平位置,继发腭继续向两个腭突交汇的中线方向快速生长,在两者中线处接触,最终发生融合。在腭发育的过程中,即腭突的生长、上抬、附着、融合中的任何一个过程发生异常,都会引起腭裂发生^[22-23]。

3 相关信号通路

3.1 Hedgehog 信号通路

Hedgehog 家族分泌的信号分子对于许多生物体的正常胚胎发育至关重要。在哺乳动物中,Shh 在胚胎内许多区域的发育过程中起着关键作用,包括腭部发育。哺乳动物有 3 种 Hh 同源蛋白,分别为 Sonic Hedgehog(Shh)、Desert Hedgehog(Dhh)以及 Indian Hedgehog(Ihh)^[2,24]。Shh 和 Ihh 在许多组织中都具有重要功能,有时是重叠的功能,其中 Shh 信号通路与腭发育的关系最为密切。Shh 信号通路可通过调节腭胚突上皮-间充质之间的交互作用,从而对双侧腭突的发育产生重要影响^[25]。

免疫定位实验表明,Shh 信号转导的许多核心成分大多定位在初级纤毛上,并随着配体的不同作用而改变其分布^[24]。Shh 信号通路涉及与跨膜受体(patched 1, Ptch1)的结合,在没有 Shh 信号的情况下,Ptch1 抑制跨膜平滑蛋白(smoothened protein, Smo)进入 PC, Smo 是一种 7 次跨膜蛋白,其结构类似于 G 蛋白偶联受体;当 Shh 配体存在并与 Ptch1 结合时,可将 Ptch1 移出 PC 并解除对 Smo 的抑制,激活的 Smo 进入初级纤毛并通过抑制融合抑制因子(suppressor of fused, Sufu)激活 Gli 家族转录因子(包括 Gli1、Gli2、Gli3)以调控 Hedgehog 下游靶基因

的表达^[26-27]。驱动蛋白家族成员 KIF7 是纤毛中 Gli 蛋白运输的最佳候选物,是 Shh 信号通路的核心成分。在没有 Shh 配体的情况下,KIF7 定位于初级纤毛的基部,并与 Gli2 和 Gli3 相互作用,是 Gli3 在 Hedgehog 反应中定位于纤毛所必需的。

IFT 蛋白对于物质转运进出初级纤毛是必不可少的,这些组分的突变可导致纤毛缺陷和人类疾病^[7]。KIF3A 是 IFT 系统的重要组成部分,Yuan 等^[28]采用组织学方法研究 KIF3A 缺失对腭部的影响,并用不同的转基因报告菌株研究 KIF3A 基因缺失对 Hedgehog 和 Wnt 信号的影响。结果发现 KIF3A 缺失导致了神经嵴细胞(neural crest cells, NCCs)对 Hedgehog 信号无反应,对 Wnt 信号高反应。这种异常的分子信号导致了细胞增殖异常,并出现继发性腭裂。在缺乏 KIF7 的胚胎中,Shh 信号通路异常,且 Gli2 和 Gli3 在纤毛中几乎检测不到^[29-30]。由于正常的 Shh 功能需要初级纤毛和发生在该细胞器内的 Gli 蛋白转录活性的精细调控,而这一过程依赖于正常的 IFT。因此,IFT 中任何蛋白的缺失均可影响初级纤毛结构或功能,导致 Shh 信号传导失败,从而影响胚胎内正常组织器官的发育^[7]。

IFT88 是初级纤毛的组装和功能所必需的核心蛋白,介导关键发育信号通路的活性。Tian 等^[31]发现在 IFT88^{fl/fl} 小鼠 NCCs 中特异性去除 IFT88,可导致腭发育早期神经嵴细胞增殖减少,以及腭突间充质细胞 Shh 信号通路下调,随后在 NCCs 衍生的腭突间充质细胞中失去初级纤毛,从而引起严重的颅面缺陷,包括双侧唇腭裂和舌发育不全。最近,有研究揭示 IFT122 是 IFT-A 的中心枢纽^[20]。国内有学者为阐明 IFT122 对 PC、Shh 信号通路以及小鼠胚胎腭突间充质细胞(mouse embryo palatal mesenchymal cells, mEPMCs)增殖的影响,采用 RNAi 技术敲减了 PC 中 IFT122 的表达观察 PC 的生长情况;并检测 Smo、Gli3、细胞增殖标志物(PCNA)和细胞周期因子(Cyclin D1)的表达变化以及 mEPMCs 的数量变化;结果显示缺乏 IFT122 组中 PC 的发生率降低且长度变短,并且 Gli3、Smo、Cyclin D1 及 PCNA 的表达低于 IFT122 正常组,同时,缺乏 IFT122 组中 mEPMCs 的数量增长速度减缓。该研究表明 IFT122 通过介导 Shh 信号通路参与调控 mEPMCs 增殖,同时也间接反映了 PC 及其介导的 Shh 信号通路在小鼠腭部发育中发挥了至

重要的作用^[32]。

3.2 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路是腭部组织发育的重要通路之一。有研究表明,Wnt 信号通路的几个核心成分均定位于初级纤毛,初级纤毛可参与调控 Wnt 信号通路^[33-34]。根据分子机制的不同,Wnt 信号传导通路主要分为两种:Wnt/ β -catenin 信号通路和 Wnt/PCP 信号通路。在 Wnt/ β -catenin 信号通路中,Wnt 配体与 Frizzled(FZD)受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白(LDL receptor related protein,LRP)辅助受体的结合而被激活,LRP 受体随后被酪蛋白激酶 1 α (casein kinase 1 α , CK1 α)和糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)磷酸化,并激活 Dishevelled(Dsh/Dvl)蛋白质以抑制 GSK3 破坏复合物的活性,促进细胞质 β -catenin 的稳定,从而进入细胞核调节靶基因的表达,影响细胞的增殖、分化和存活^[35]。Wnt-PCP 信号通路主要调节细胞形态、迁移和定向细胞分裂,并依赖于大量受体组合和下游信号事件^[35]。

尽管有研究表明初级纤毛在调节 Wnt 信号传导中发挥作用,但其在 Wnt 信号中的作用仍存在争议。小鼠胚胎缺乏纤毛微管-驱动蛋白 KIF3A,可导致 Wnt/ β -catenin 信号的异常激活,并且,在缺乏关键纤毛发生基因(KIF3A、IFT 88 或 OFD1)的小鼠胚胎成纤维细胞中,初级纤毛的丢失与 Wnt3a 配体的异常有关^[36]。这些发现支持了初级纤毛抑制 Wnt/ β -catenin 信号的观点。另一项研究表明,具有 KIF3A、IFT88、IFT72 突变的小鼠胚胎成纤维细胞表现出正常的 Wnt/ β -catenin 信号活性^[37]。Tian 等^[31]发现,在 Wnt1Cre-IFT88^{fl/fl} 小鼠腭突间充质中,纤毛细胞的比例及纤毛长度减少,Wnt 信号活性升高,这表明初级纤毛对 Wnt 信号通路起着抑制作用。该研究还发现,在 Wnt1Cre-IFT88^{fl/fl} 小鼠中,Axin2 在小鼠腭突间充质口腔侧的表达水平升高,这提示在腭裂发生过程中,IFT88 介导的纤毛缺陷也可能影响典型的 Wnt 信号通路。非典型的 Wnt 信号相关分子在腭皱褶发育过程中表现出动态的时空表达模式。在 IFT88 突变小鼠中,ROR2 的表达下调。这表明初级纤毛参与了腭皱纹发育过程中非典型的 Wnt 信号的调节^[38]。此外,Yuan 等^[28]发现 PC 所调控的 Wnt 信号和 Hedgehog 通路可共同介导小鼠胚胎腭突上皮与间充质之间相互作用。该研究发现 KIF3A 缺失可导致小鼠胚胎腭突间充

质中同一区域的 Wnt 信号异常增高以及 Hedgehog 信号异常降低,这种异常的分子信号导致了异常的细胞增殖,进而影响小鼠腭突上皮/间充质的转换,从而引起腭部畸形。

3.3 Shh 信号通路

有文献报道,Shh 通过 Smo 向腭突间充质传递信号,并通过正反馈环调节成纤维细胞生长因子 10 (fibroblast growth factor 10, Fgf10) 的表达,以调控腭部上皮和间质的增殖^[39]。Shh 信号在腭间充质中激活或维持几种转录因子,包括 Foxf1、Foxf2、Bmp2 和 OSR2。OSR2 是 mEPMCs 增殖的内在调节因子,其在 mEPMCs 中的表达还依赖于 Pax9 转录因子的功能。在 OSR2 和 Pax9 缺失的胚胎中可出现非综合征性腭裂,并且 Fgf10 在发育中的腭间充质中的表达显著减少,表明这些转录因子通过 Shh 和 Fgf10 信号通路在基因调控腭发育网络中发挥作用^[40]。值得注意的是,最近的遗传研究揭示了一种新的 Shh-Foxf1/2-Fgf18-Shh 分子回路,即 Foxf1 和 Foxf2 是 Shh 和 FGF 之间腭部调控反馈环的一个重要部分,Shh 依赖 Foxf1/2 激活 Fgf18, Fgf18 反馈调节 Shh 的表达,这对腭突的生长发育至关重要。Foxf2^{-/-} 小鼠胚胎可异位激活腭突间充质特定区域 Fgf18 的表达并使腭上皮对应区域的 Shh 表达异常,从而导致腭突生长障碍^[41]。

Msx1 激活腭突间充质中的 Bmp4,并向上皮发出信号,激活 Shh 信号通路,随后,Shh 反过来向腭突间充质发出信号,激活 Bmp2,控制腭突间充质细胞的增殖,并积极调节 Msx1 和 Bmp4^[42]。因此,Msx1 基因敲除的小鼠表现出腭裂表型以及腭部 Bmp2 和 Shh 表达异常,而补充 Bmp4 可以恢复 Bmp2 和 Shh 的表达^[43]。有学者研究利用 Hedgehog 信号功能增强的小鼠模型 K14-Cre-R26SmoM2,揭示 Shh 信号在腭部融合过程中腭部上皮中的作用,详细的组织学分析显示,新生(出生后第 0.5 天) K14-Cre-R26SmoM2 小鼠出生后不久死亡,并表现出严重的腭部融合缺损,其原发腭突未能与继发腭突融合,鼻中隔也未能与腭突融合,中线前后部有一条半透明的条带,而且继发腭前部有持续性的正中嵴上皮细胞(medial edge epithelium, MEE),以及分隔腭骨的薄弱的上皮条索,阻碍了双侧腭突沿中线的融合。这些数据表明,在腭部发生过程中,MEE 特别需要下调 Shh 信号,以确保正常的腭部融合^[44]。

上述研究表明与小鼠腭发育相关的很多信号

因子均与 Shh 信号通路有交互作用,而 Shh 信号的传导依赖于 PC,故可间接反映这些信号因子在小鼠腭突中的传递也与 PC 有密切联系。

4 总结与展望

随着对初级纤毛的 Hedgehog 信号通路和 Wnt 信号通路影响认识的不断加深,初级纤毛及相关信号通路调控腭裂发生的机制已逐渐成为焦点研究领域。目前,虽然部分研究已经明确 Hedgehog 信号通路及非经典 Wnt 信号通路依赖于纤毛参与腭部发育过程中细胞增殖、存活、迁移等的调控,然而,初级纤毛与 Wnt 信号通路的关系仍存在争议,且腭裂发生的每一步的作用和作用机制,我们还远未完全了解。腭发育中的其它重要信号通路如 Notch、TGF- β 与纤毛的关系尚不明确,Hedgehog 信号通路与其他信号通路之间是否存在串扰尚不清楚。我们还需更多的研究来阐明这种初级纤毛及相关信号通路在腭发育中的复杂机制,从而为理解腭裂的发病机制提供重要依据。

参考文献:

- [1] Hua K, Ferland RJ. Primary cilia proteins: ciliary and extraciliary sites and functions [J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75: 1521-1540.
- [2] Bangs F, Anderson KV. Primary cilia and mammalian hedgehog signaling [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9 (5): a028175.
- [3] Jackson PK. EZH2 inactivates primary cilia to activate wnt and drive melanoma [J]. Cancer cell, 2018, 34(1): 3-5.
- [4] Pala R, Alomari N, Nauli SM. Primary cilium-dependent signaling mechanisms [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (11): 2272.
- [5] Malicki JJ, Johnson CA. The cilium: cellular antenna and central processing unit [J]. Trends Cell Biol, 2017, 27(2): 126-140.
- [6] Song DK, Choi JH, Kim MS. Primary cilia as a signaling platform for control of energy metabolism [J]. Diabetes Metab J, 2018, 42(2): 117-127.
- [7] Gerth-Kahlert C, Koller S. Ciliopathies [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2018, 235(3): 264-272.
- [8] Hammond NL, Brookes KJ, Dixon MJ. Ectopic hedgehog signaling causes cleft palate and defective osteogenesis [J]. J Dent Res, 2018, 97(13): 1485-1493.
- [9] Juriloff DM, Harris MJ, Mager DL, et al. Epigenetic mechanism causes Wnt9b deficiency and nonsyndromic cleft lip and palate in the A/WySn mouse strain [J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014, 100(10): 772-88.
- [10] Weng M, Chen Z, Xiao Q, et al. A review of FGF signaling in palate development [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 240

- 247.
- [11] Arisa H, Kyoko O, Michiko KT, et al. Intracellular signaling pathway activation via TGF- β differs in the anterior and posterior axis during palatal development [J]. J Hard Tissue Biol, 2016, 25(2): 195-204.
- [12] Serwas D, Su TY, Roessler M, et al. Centrioles initiate cilia assembly but are dispensable for maturation and maintenance in *C. elegans* [J]. J Cell Biol, 2017, 216(6): 1659-1671.
- [13] Garcia-Gonzalo FR, Reiter JF. Open Sesame: how transition fibers and the transition zone control ciliary composition [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(2): a028134.
- [14] Morthorst SK, Christensen ST, Pedersen LB. Regulation of ciliary membrane protein trafficking and signalling by kinesin motor proteins [J]. FEBS J, 2018, 285: 4535-4564.
- [15] Taschner M, Lorentzen E. The intraflagellar transport machinery [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2016, 8(10): a028092.
- [16] Mourão A, Christensen ST, Lorentzen E. The intraflagellar transport machinery in ciliary signaling [J]. Curr Opin Struct Biol, 2016, 41: 98-108.
- [17] Ishikawa H, Marshall WF. Intraflagellar transport and ciliary dynamics [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2017, 9(3): a021998.
- [18] Nakayama K, Katoh Y. Architecture of the IFT ciliary trafficking machinery and interplay between its components [J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2020, 55(2): 179-196.
- [19] Walczak-Sztulpa J, Posmyk R, Bukowska-Olech EM, et al. Compound heterozygous IFT140 variants in two Polish families with Sensenbrenner syndrome and early onset end-stage renal disease [J]. Orphanet J Rare Dis, 2020, 15(1): 36.
- [20] Hirano T, Katoh Y, Nakayama K. Intraflagellar transport-a complex mediates ciliary entry and retrograde trafficking of ciliary G protein-coupled receptors [J]. Mol Biol Cell, 2017, 28(3): 429-439.
- [21] Gerhardt C. Treatment of ciliopathies; current perspectives [J]. Curr Med Chem, 2019, 26(17): 3080.
- [22] Rot I, Kablar B. Role of skeletal muscle in palate development [J]. Histo Histopathol, 2013, 28(1): 1-13.
- [23] Li C, Lan Y, Jiang R. Molecular and cellular mechanisms of palate development [J]. J Dent Res, 2017, 96(11): 1184-1191.
- [24] Kong JH, Siebold C, Rohatgi R. Biochemical mechanisms of vertebrate hedgehog signaling [J]. Development, 2019, 146(10): dev166892.
- [25] Lan Y, Jiang R. Sonic hedgehog signaling regulates reciprocal epithelial-mesenchymal interactions controlling palatal outgrowth [J]. Development, 2009, 136(8): 1387-1396.
- [26] Abramyan J. Hedgehog signaling and embryonic craniofacial disorders [J]. J Dev Biol, 2019, 7(2): 9.
- [27] Fleet AJ, Hamel PA. The protein-specific activities of the transmembrane modules of *ptch1* and *ptch2* are determined by their adjacent protein domains [J]. J Biol Chem, 2018, 293(43): 16583-16595.
- [28] Yuan GJ, Singh G, Chen S, et al. Cleft palate and aglossia result from perturbations in wnt and hedgehog signaling [J]. Cleft Palate Craniofac J, 2017, 54(3): 269-280.
- [29] Endoh-Yamagami S, Evangelista M, Wilson D, et al. The mammalian *cos2* homolog *Kif7* plays an essential role in modulating hh signal transduction during development [J]. Curr Biol, 2009, 19(15): 1320-1326.
- [30] Lau CI, Barbarulo A, Solanki A, et al. The kinesin motor protein *Kif7* is required for T-cell development and normal MHC expression on thymic epithelial cells (TEC) in the thymus [J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 24163-24176.
- [31] Tian H, Feng J, Li J, et al. Intraflagellar transport 88 (IFT88) is crucial for craniofacial development in mice and is a candidate gene for human cleft lip and palate [J]. Hum Mol Genet, 2017, 26(5): 860-872.
- [32] 郭佳男. IFT122 通过初级纤毛介导的 Shh 信号通路调控 mEPMCs 增殖的机制研究 [D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [33] Lee KH. Involvement of wnt signaling in primary cilia assembly and disassembly [J]. FEBS J, 2020, 287(23): 5027-5038.
- [34] May-Simera HL, Kelley MW. Cilia, Wnt signaling, and the cytoskeleton [J]. Cilia, 2012, 1(1): 7.
- [35] Nusse R, Clevers H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. Cell, 2017, 169(6): 985-999.
- [36] Jackson PK. EZH2 inactivates primary cilia to activate wnt and drive melanoma [J]. Cancer cell, 2018, 34(1): 3-5.
- [37] Ocbina PJR, Tuson M, Anderson KV. Primary cilia are not required for normal canonical wnt signaling in the mouse embryo [J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6839.
- [38] Nakaniwa M, Kawasaki M, Kawasaki K, et al. Primary cilia in murine palatal rugae development [J]. Gene Expr Patterns, 2019, 34: 119062.
- [39] Wu WJ, Gu SP, Sun C, et al. Altered FGF signaling pathways impair cell proliferation and elevation of palate shelves [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0136951.
- [40] Li R, Chen Z, Yu Q, et al. The function and regulatory network of *pax9* gene in palate development [J]. J Dent Res, 2019, 98(3): 277-287.
- [41] Xu JY, Liu H, Lan Y, et al. A *shh-foxf18-shh* molecular circuit regulating palate development [J]. PLoS Genet, 2016, 12(1): e1005769.
- [42] Zhang Z, Song Y, Zhao X, et al. Rescue of cleft palate in *Mx1*-deficient mice by transgenic *Bmp4* reveals a network of BMP and Shh signaling in the regulation of mammalian palatogenesis [J]. Development, 2002, 129(17): 4135-4146.
- [43] Chen YX, Wang ZS, Chen YP, et al. Conditional deletion of *bmp2* in cranial neural crest cells recapitulates pierre robin sequence in mice [J]. Cell Tissue Res, 2019, 376(2): 199-210.
- [44] Li JY, Yuan Y, He JZ, et al. Constitutive activation of hedgehog signaling adversely affects epithelial cell fate during palatal fusion [J]. Dev Biol, 2018, 441(1): 191-203.