

DOI: 10.13376/j.cblls/2015078

文章编号: 1004-0374(2015)05-0582-08

巴德-毕氏综合征有关致病基因与病理的研究进展

陈晓^{1,2}, 沈涛^{2*}

(1 昆明理工大学医学院, 昆明 650504; 2 云南省第一人民医院, 云南省临床基础医学研究所, 云南省出生缺陷与遗传病研究重点实验室, 昆明 650032)

摘要: 巴德-毕氏综合征 (Bardet-Biedl syndrome, BBS) 是一种罕见的常染色体隐性遗传病, 具有高度的遗传异质性。迄今为止, 已发现 18 个 BBS 基因, 其突变均可导致 BBS 表型。已有研究发现, BBS 是一种与纤毛相关的疾病。BBS 基因的突变或缺陷可能影响纤毛结构或功能, 从而导致 BBS 表型。现就主要针对纤毛的结构、形成过程进行解析, 探讨纤毛缺陷和 BBS 基因、蛋白之间的相互关系, 试图更全面地阐述 BBS 与纤毛缺陷之间的关系。

关键词: 巴德-毕氏综合征; 纤毛缺陷; BBS 基因

中图分类号: Q344; R394; R596

文献标志码: A

Advance in BBS related genes and pathology

CHEN Xiao^{1,2}, SHEN Tao^{2*}

(1 College of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650504, China;
2 Provincial Key Laboratory for Birth Defects and Genetic Diseases, Institute of Basic Medical Sciences,
The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

Abstract: Bardet-Biedl syndrome (BBS) is a rare autosomal recessive hereditary disease with high genetic heterogeneity. So far, 18 BBS genes have been found and mutations of these genes will cause BBS. Previous researches revealed that BBS is a cilia-related disease. Mutations of BBS genes may affect cilia structure or function, resulting in BBS phenotypes. This review mainly describes the structure and formation process of cilia and discusses the relationship between cilia defects and BBS genes to better understand the pathology of BBS.

Key words: Bardet-Biedl syndrome; cilia defect; BBS gene

巴德-毕氏综合征 (Bardet-Biedl syndrome, BBS) 是一种在遗传学上具有高异质性的常染色体隐性遗传疾病, Bardet 和 Biedl 分别在 1920 年和 1922 年首次阐述了 BBS 的 5 大主要特征: 智力低下、视网膜色素变性、多指(趾)畸形、肥胖和性腺发育不全。后来发现 90% 以上的病例有肾脏的异常, 因此, 肾异常也列为第六个主要特征。具有 6 大主要特征中四项的患者可诊断为 BBS^[1]。BBS 的次要特征有肝纤维化、糖尿病、高血压、内分泌紊乱、矮小、听力丧失、发育延迟、语言缺陷以及嗅觉丧失^[2-3]等。迄今为止, 18 个 BBS 基因已被识别报道^[4]。尽管到目前为止 BBS 的分子致病机制还不十分清楚, 但是已有许多学者提出了 BBS 是一种纤毛功能(或

结构)缺陷疾病, 其表型特征与纤毛疾病相关联。纤毛缺陷导致许多与人类相关的疾病, 如卡塔格内综合征 (Kartagener syndrome)、多囊性肾病、肾消耗病、脑积水、视网膜病变、肝纤维化、失嗅、心脏畸形等^[5-7]。近年来, 诸多纤毛缺陷与 BBS 相关的文章被报道, 如视网膜色素变性可能由连接视网膜中视杆细胞和视锥细胞的纤毛运输缺陷引起, 进

收稿日期: 2014-11-07; 修回日期: 2015-01-14

基金项目: 国家自然科学基金项目(81360102); 云南省卫生厅人才培养计划项目(D-201203); 云南省科技厅后备人才培养计划项目(2013HB084)

*通信作者: E-mail: ts902@126.com

而导致光感受器的退化; 失嗅由于嗅觉纤毛的缺陷导致; 不孕症可能由于精子鞭毛不能正常生长等原因所引起/导致^[8]。因此, 本文针对 BBS 相关致病基因的研究现状以及和纤毛病理的相互关系做一综述。

1 BBS与纤毛

1.1 纤毛结构及纤毛作用

纤毛是原始真核生物的细胞器, 从细胞表面伸出, 它分为两种类型: 运动型和非运动型。其中运动纤毛有“9+2”和“9+0”两种排列方式: “9+2”模式的运动纤毛是由9组二联体微管规则排列成一圈, 中央为一对中央微管, 由辐条链接中央微管和周围微管, 动力蛋白横跨相邻的外周二联体, 为纤毛的运动提供能量(如呼吸道纤毛、脑室管膜纤毛以及精子鞭毛)^[9-12]。而运动纤毛的“9+0”模式相对于“9+2”模式缺少一对中央微管, 但仍保留内外动力蛋白臂(胚胎的 nodal cilia 属于该模式)^[13-14]。非运动纤毛又叫初级纤毛(primary cilia), 通常不具有运动能力, 一般是由双联体微管以“9+0”的方式排列, 缺少一对中央微管(如肾纤毛、胆管上皮纤毛、胰腺管纤毛、光感受器连接纤毛等)。也有研究表明, 初级纤毛还存在“9+2”的排列方式^[15-16], 如内耳的动纤毛。

在生物体内的发育过程中, 运动纤毛能够提供流体推动力参与细胞的运动功能, 如驱动流体在呼吸道和输卵管的流动以及驱动精子^[8,17-18]。而初级纤毛起初一直被认为是进化的痕迹, 没有明显的功能, 直到最近它的作用在脊椎动物生理学中得到阐述, 证实许多关键的信号转导途径都依赖于初级纤毛功能, 如 PDGFR α 生长因子信号^[19]、刺猬信号(hedgehog signaling)^[20]、表皮生长因子信号^[21]等。初级纤毛是组织稳态、光感受器起作用以及嗅觉所必需的^[4]。

1.2 初级纤毛的形成及IFT体系与BBS蛋白的关系

1.2.1 初级纤毛形成过程以及IFT体系

BBS 是一种纤毛缺陷疾病, 纤毛的缺陷涉及结构或功能的缺损。在运动纤毛和初级纤毛中, 发现 BBS 的特征与初级纤毛功能或结构缺陷似乎有更显著相关性。经过科研工作者的多年研究, 目前认为, 初级纤毛的主要形成过程包括: 初始阶段时高尔基体衍生小泡附着到母中心体的末端, 新生的纤毛轴丝开始形成并不断延伸, 当中心体延伸以及积聚的附属结构变成远端基体时, 囊泡内凹。之后, 附近

的囊泡和初生的膜相融合并在纤毛基底形成一个包绕着延长轴丝的鞘壳, 微管对在此鞘壳中快速的装配。当由膜包围的轴丝到达细胞表面, 纤毛膜和质膜相融合, 形成杯状结构的纤毛项链(包含内膜颗粒的多条连接母中心粒中央的丝状物)。最后, 在与细胞表面的母中心粒(mother centriole)对接后, 将鞭毛轴的外壳与质膜相融合, 形成初级纤毛(图1)^[22]。

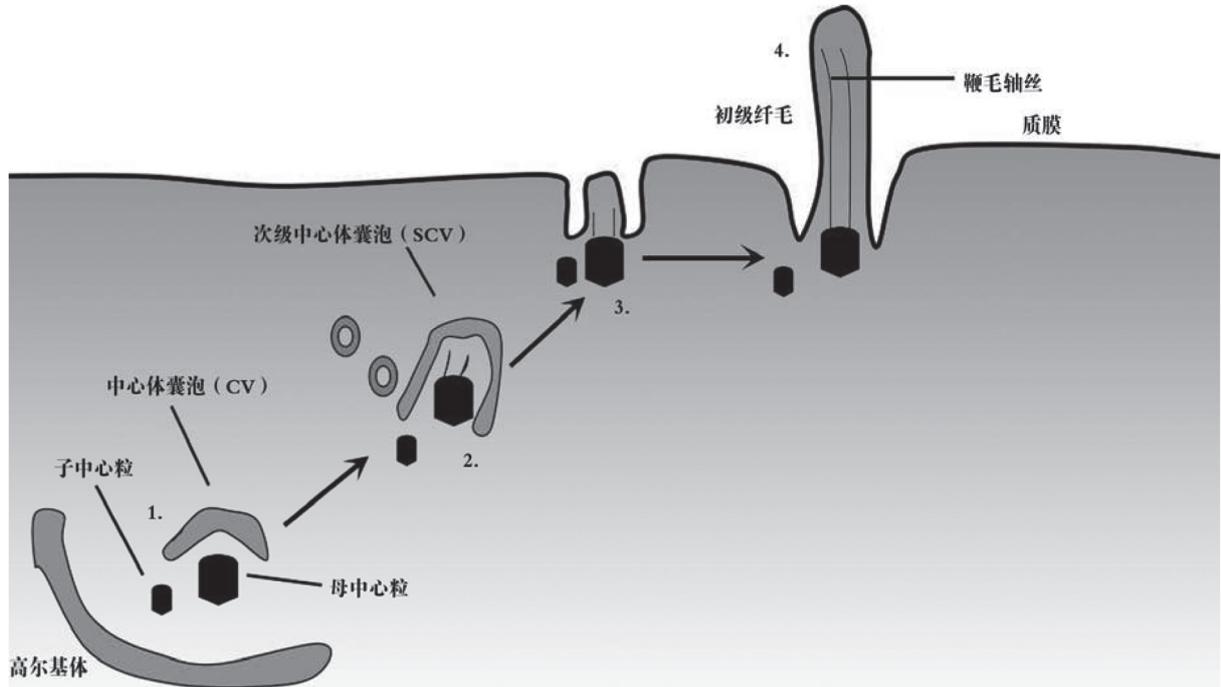
在初级纤毛的形成过程中, 纤毛的装配和维持依赖通过分子马达和鞭毛内运输(intraflagellar transport, IFT)蛋白质相互作用的IFT体系介导^[18,23-24], 它也是纤毛能动性和信号功能所必需的。

初级纤毛形成过程涉及关键的IFT体系, 即鞭毛/纤毛内运输。它是一个双向运输的系统, 该系统主要元件包括顺行的IFT马达亚基[两种类型的驱动蛋白-2(kinesin-2)马达复合体构成]、逆行的IFT马达亚基[细胞质动力蛋白2(cytoplasmic dynein 2)]和IFT颗粒多肽(包括复合物A: IFT144、140、139、122; 复合物B: IFT172、88、81、80、74、57、52、46、27、20)等^[17-18,23,25-27]。IFT复合物可能的作用就是作为一个转接器, 调节顺行/逆行马达和纤毛货物之间的相互作用, 促进货物在纤毛基体和顶部的运输^[23,28-29]。IFT几乎是所有真核生物纤毛装配所必需的, 由于纤毛缺乏核糖体, 所以纤毛上所有的蛋白质的结构和功能都依赖于一系列在纤毛轴丝上穿梭的蛋白质^[8]。参与纤毛形成的前体物质(包括可溶性蛋白和膜泡)富集在纤毛基体附近。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的顶端, 参与纤毛组装, IFT颗粒在动力蛋白的驱动下, 向纤毛基部运输^[17]。当IFT颗粒返回细胞质进行回收时, IFT系统运作才完整(图2)^[22]。

IFT不仅涉及纤毛的生成与维持, 还涉及一些纤毛相关的信号转导, 例如刺猬信号以及细胞极性信号(planar cell polarity signaling, PCP)的转导等^[30-31]。在BBS的研究中发现, 各种生物体内的BBS蛋白的破坏会损坏IFT体系, BBS患者多器官的缺陷归因于各种与纤毛相关联的信号通路的缺陷。已发现神经元信号的缺陷可能引起BBS表型, 包括肥胖、性腺机能减退以及认知障碍^[6]。

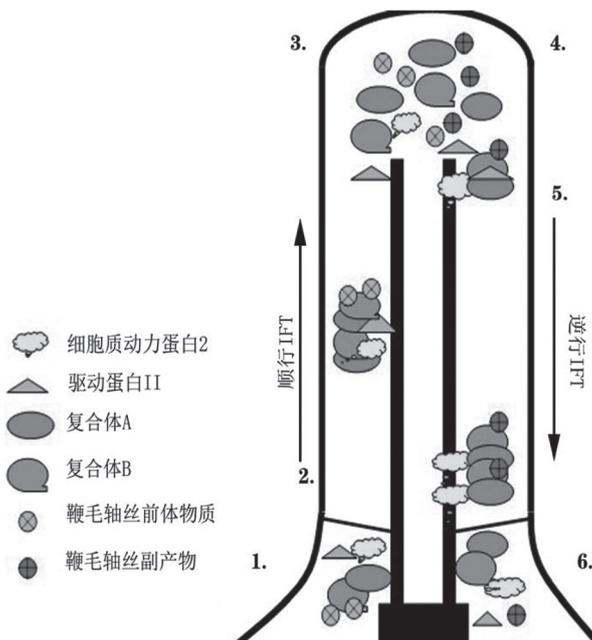
1.2.2 BBSome与IFT的关系

BBS中7个基因编码的蛋白质(BBS1、BBS2、BBS4、BBS5、BBS7、BBS8及BBS9)构成一种叫BBSome的复合体^[7], 涉及蛋白质运输, 包括将受



初级纤毛的形成过程：1，由高尔基体衍生的中心体囊泡定位在中心体母中心粒的末端并内折成初始的鞭毛轴丝；2，附近的囊泡与初始的膜相融合形成一个围绕着鞭毛轴的外壳；3，被膜束缚的鞭毛轴丝到达质膜并和质膜相融合形成纤毛项链；4，在与细胞表面的母中心粒对接后，将鞭毛轴的外壳与质膜相融合，初级的鞭毛轴丝延长形成成熟的初级纤毛。

图1 初级纤毛形成过程示意图^[22]



1, IFT颗粒和马达定位在基体区域周围。2, 驱动蛋白II介导IFT复合体A和B, 鞭毛轴丝的前体物质以及细胞质动力蛋白2的顺行运输, 驱动蛋白II和复合体A相联, 再与复合物B绑定附着到鞭毛轴丝货物蛋白。3, 复合物A和B、鞭毛轴丝前体物质, 以及细胞质动力蛋白2被释放放入鞭毛尖舱, 然后复合物A和B相互分离。4, 复合体A通过DYNC2LI1直接或间接地绑定活化的细胞质动力蛋白2, 随后复合体B绑定复合体A。驱动蛋白II绑定DYNC2H1独立于复合体A、B以及DYNC2LI1。5, 细胞质动力蛋白2运输其他的IFT颗粒和鞭毛轴丝副产物返回基体。6, IFT颗粒再次进入胞体^[18,22]。

图2 标准IFT运行模型^[22]

体运输到纤毛和质膜上。BBS6、BBS10 和 BBS12 构成分子伴侣复合体的一部分, 负责 BBSome 的装配。BBS3 募集 BBSome 到达纤毛。BBS17 是 BBSome 进入纤毛的负调控蛋白^[32]。BBSome 是纤毛分化所必需的^[33], 控制 IFT 在纤毛基部和顶部的组装, BBSome 充当一个支架作用将 IFT-A、IFT-B、纤毛膜受体、纤毛信号分子以及其他 IFT 货物组织成一个完整的单元为 IFT 运输做准备, 对纤毛的正常组装起到调控作用, 缺失 BBSome 的 IFT 颗粒会损害纤毛基底膜受体的加载以及纤毛顶部 IFT 介导的信号分子输出^[34], 造成纤毛缺陷。一个 BBS 基因的突变会减少或破坏其蛋白的功能, 扰乱 IFT。这在秀丽隐杆线虫实验中被证明, 实验中突变 *bbs7* 或 *bbs8* 都会使神经元中的纤毛长度变短并扰乱 IFT 系统^[8]。然而, 迄今对 BBSome 与 IFT-A 及 IFT-B 间究竟存在怎样的联系仍有争议。从衣藻鞭毛中纯化出的原始的 IFT 颗粒揭示了 IFT-A 和 IFT-B 复合物之间的联系是松散的。尽管在体外 IFT-A 和 IFT-B 的联系松散, 但是在线虫的感觉纤毛中, IFT-A 和 IFT-B 复合物的移动速度是相同的, 这就说明在体内有其他的因素可能在 IFT 元件的稳定性中起作用。研究发现, 当 *bbs7* 和 *bbs8* 突变时, 秀丽隐杆线虫中 IFT-A 和 IFT-B 存在不同的移动速度; 当 *bbs7* 或 *bbs8* 缺失时, 蠕虫中 IFT-A 和 IFT-B 在顺向 IFT 运输中相互分离, 导致 IFT-A (连同驱动蛋白 II) 和 IFT-B (连同 OSM-3, 驱动蛋白的一种) 分别单独移动^[28,33-36]。由此推论, BBSome 在生物体内有可能起到同时支撑 IFT-A 和 IFT-B 的作用, 从而抵消较快的马达 OSM-3 和较慢的马达驱动蛋白 II 之间产生的机械竞争, 使 IFT-A 和 IFT-B 复合体保持同步, 处在一个中间速度的状态, 即“机械竞争”模型。如果 *bbs* 无效突变体中两个驱动蛋白马达中的任何一个缺失, 那么 IFT-A 和 IFT-B 将会在顺行 IFT 运输中重新结合。尽管如此, 与“机械竞争”模型观点相异的结果仍被观测到。在 *dylf-2* (dye-filling defective) 动物中, IFT-A 和 IFT-B 仍旧与缺乏完整 BBSome 的顺向 IFT 有关, 提示 BBSome 在 IFT 运输期间对 IFT 体系稳定 IFT-A 和 IFT-B 的结合不是必需的组成部分。这个结论在衣藻实验中也同样得到验证, 即在 IFT 运输期间 BBSome 相较于 IFT 颗粒是亚化学剂量的, 因此, 它不是 IFT 系统完整的一部分^[29,33-34]。同样, 在线虫中, 一个 *dylf-2* (IFT144 的同源基因) 的点突变会引起 BBSome 在纤毛基体的积累以及纤毛内部

BBSomes 的缺乏。有趣的是, 在 *dylf-2* 突变体中, IFT-B 元件未能与 IFT 逆向运输系统相联系, 从而聚集在纤毛的顶端。这一现象导致一个模型的提出, 即 BBSome 在纤毛的基体及顶部对于稳定的 IFT 复合体的形成有作用, 但是对于顺向 IFT 体系中 IFT 复合体的稳定性不是必要的。尽管 BBSome 与 IFT-A 及 IFT-B 间究竟存在怎样的联系仍有待进一步研究, 但上述模型均提示, BBSome 与 IFT-A 及 IFT-B 有相互作用。小鼠模型中发现 BBSome 的 BBS1 直接和 IFT 颗粒的 WDR19 相互作用也支持这一推论, 且在大规模的酵母双杂交实验及线虫蛋白质的研究中也揭示 IFT-B 辅助蛋白 DYF-3 和 BBSome 元件 BBS7 相互作用^[33]。

2 BBS临床表型与机理

2.1 BBS相关致病基因及遗传模型

迄今为止, 18 个 BBS 基因被识别报道, 国外报道显示, 由 *bbs1*、*bbs2*、*bbs6*、*bbs10* 及 *bbs12* 突变相关的 BBS 分别占 57%、8.1%、5.8%、20% 及 5%。而新近发现的与 *bbs13*、*bbs14*、*bbs15* 及 *bbs16* 突变相关的 BBS 不足 5%^[37]。在 BBS 中, 除了经典的孟德尔遗传, Katsanis 等^[38] 2001 年发现, 在至少 40% 的 BBS 患者中, 这种综合征需要有基因组中两个不同位点上的 3 个等位基因的突变。Badano 等^[39] 2003 年成功演示和仔细分析了 BBS 综合征的“异位显性”现象, 这种现象被称为三等位基因遗传, 也有人称之为有修饰基因的常染色体隐性遗传, 并不是说单一的错义突变没有作用, 相反在哺乳动物细胞中也会引起严重的蛋白质错误定位。只能说三等位基因的突变也许不是引起 BBS 表型的必然因素, 但它可能通过一个独立位点的两个隐性突变加强 BBS 表型。因此, Badano 等^[39] 的三等位基因遗传也许代表了一个将经典孟德尔遗传疾病与复杂遗传疾病特征联系在一起的遗传模型。

2.2 BBS表型与纤毛缺陷

BBS 病例中 80% 左右是由基因突变引起的, 其中部分的发病机制与纤毛缺陷有关^[40]。纤毛结构或功能缺陷引发的疾病包括: 多囊肾病、视网膜病变、肝纤维化、失嗅、心脏畸形和左右转位等^[5]。目前从 BBS 特征上基本没有反映出运动纤毛的缺陷, 相反, 其特征与初级纤毛功能或结构缺陷似乎有显著相关性^[8], 并且初级纤毛对调节脊椎动物发育途径和组织内稳态有着至关重要的作用, 参与初级纤毛装配或功能的基因缺陷与各种各样的障碍和

疾病有关, 其中就包括了 BBS 基因^[22]。近年来, 关于 BBS 与纤毛关系的探索从未停止。为了验证 BBS 基因的缺失能引起纤毛结构或功能的缺陷, 或导致纤毛相关的信号通路的损坏, 最终引起 BBS 的相关表型的结论, 国内外学者做了大量的生物模型实验来阐明 BBS 与纤毛缺陷的关系。单细胞生物(衣藻)、原生动物(四膜虫、锥体虫)及多细胞生物(秀丽隐杆线虫、斑马鱼、果蝇、非洲爪蟾和小鼠等)等都被用做纤毛的模式生物^[37]。迄今为止, 通过构建 BBS 基因点突变或缺失模型, 人类 BBS 中视网膜退化、失嗅、肾病变、不孕症等特征在生物模型中得到成功的模拟, 从而推进了纤毛病理与 BBS 的研究。本文通过以下表型加以阐述。

2.2.1 失嗅

通过敲除小鼠的 *bbs1* 和 *bbs4* 基因发现, 不论是缺少 BBS1 或是 BBS4 蛋白都会影响小鼠的嗅觉, 引起纤毛边缘的缩减, 微观结构的混乱, 在树突和胞体中截留纤毛蛋白。但是, BBS1 和 BBS4 蛋白的缺失对呼吸系统、上皮组织都没有影响^[5]。对 ACIII (type III adenylyl cyclase, 腺苷酸环化酶 III; ACIII 是气味信号转导所必需, 且在嗅觉纤毛中富集)、Gr13 (a second signal-transduction protein, 次级信号转导蛋白, Gr13 同样富集在嗅觉纤毛中)、SLP3 (olfactory-specific lipid-raft protein, 嗅觉特异性脂筏蛋白; SLP3 可能涉及纤毛形成和运输转导元件到纤毛及树突顶端的活动) 分别进行特异性免疫染色, 与同期对照小鼠相比, *bbs1*^{-/-} 和 *bbs4*^{-/-} 小鼠中 ACIII 和 Gr13 的染色信号要微弱得多或者几乎没有; SLP3 则显示被限制, 无法到达树突顶端及纤毛的嗅觉感受器神经元, 它可能涉及纤毛形成和运输转导元件到纤毛及树突顶端的活动^[41]。随后又对野生型和 *bbs1*^{-/-}、*bbs4*^{-/-} 小鼠进行气味刺激测试, 即使在浓度最高的气味刺激下, *bbs4*^{-/-} 小鼠也几乎没有反应。该实验验证了 *bbs1* 和 *bbs4* 的敲除和 BBS1 和 BBS4 蛋白的缺失导致纤毛和树突顶端的缺陷, 从而引起嗅觉功能的损失。

2.2.2 视网膜退化

研究发现, 敲除小鼠的 *bbs4* 基因后, *bbs4*^{-/-} 小鼠在 7 个月以后出现光感受器细胞的缺失(丢失了外核层以及光感受器的内外片段)。实验中采用年幼的实验小鼠(*bbs4*^{-/-}) 观察, 在两周的时候, 实验小鼠有正常的视网膜; 然而, 6 周后出现光感受器的外片段和外核层的衰竭, 并且厚度是对照组的 1/2^[42]。对其机理深入探索, 认为 BBS OME 对视

色素蛋白在纤毛机体内转运及定位有重要作用, 一旦基因变异, 将导致视色素蛋白定位错误, 光感受体凋亡。光感受体是特异的纤毛结构, 为唯一的连接视网膜内外层的通道。由于蛋白质的合成主要在外层, 因此, 视紫红质等视蛋白的合成需经光感受体进行运送。作为纤毛基体组分, BBS OME 蛋白异常将使视紫红质及其他视蛋白定位异常并导致锥感受体凋亡, 从而产生视网膜退化这一表型。采用腺相关病毒载体将 *bbs4* 基因导入 *bbs4*^{-/-} 裸鼠后, 发现 *bbs4*^{-/-} 裸鼠锥感受体可恢复视紫红质在视锥体上的正确定位, 并使视锥体外层健康发育, 进一步提示了 *bbs* 参与了视网膜的正常发育^[23,37,43-46]。

2.2.3 脑室扩大

随着研究的进展, 有报道显示脉络丛初级纤毛在信号转导及 CSF (脑脊液) 稳态中有重要的作用^[47-48]。通过突变小鼠的 *bbs1*, 观察到突变小鼠纤毛缺陷及侧脑室扩大的现象。此外发现, 沿着纤毛筏远离过渡区的囊样内含物和高电子密度的物质在侧脑室和第三脑室的室管膜纤毛中占约 20%, 比 IFT 样粒子多, 而在其他纤毛中这种物质定位得更远, 而高电子物质的存在与许多室管膜纤毛鞭生轴丝的瓦解相一致, 这在敲除 *bbs2*、*bbs4*、*bbs6* 的小鼠模型同样被观测到^[32]。这些高电子密度的囊状物质可能是由于纤毛对缺陷的维护造成的, 这种高电子密度的囊状物质太大以至于不能进入纤毛, 导致脉络层纤毛和上皮细胞间的信号转导受损, 引起脑脊液中离子失衡, 从而导致脑脊液的过度产生^[32,49]。这个推测在 *bbs7*、*bbs8* 和 *bbs9* RNAi 干扰实验中也得到了间接论证, 实验中发现纤毛的 SK1a (small conductance potassium channel, Kca 通道的一种) 和 PKD2 (polycystin-2) 通道缺失, 纤毛的缺失和缩短以及 K_{ca} 通道功能的丢失^[50]。此外, 在 *bbs1*、*bbs4*、*bbs5*、*bbs8* 的 RNAi 干扰实验中发现纤毛的能动性受到影响, 通过进一步实验发现纤毛同样丢失了钾离子通道功能。另一种最有可能的推测是, 这种高电子密度的囊状物质的积累归因于顺向/逆向的鞭毛内运输的缺陷(鞭生轴丝的损坏)(IFT)^[51]。在敲除 *bbs9* 的斑马鱼实验中也得到了相似的表型, 同时还发现柯弗氏泡(KV)中纤毛长度和数量的减少^[2,40,52]。

2.2.4 肥胖

通过删除纤毛生成的两个等位基因(*Tg737* 和 *Kif3a*)^[53], 从而系统地诱导小鼠中所有的成熟原纤毛或特定的阿黑皮素原(pro-opiomelanocortin, POMC)

神经元中的原纤毛后,会引起小鼠饮食过多(强迫的且过度的),最终导致肥胖,随后引起许多次级缺陷(如2型糖尿病)。当限制饮食后则不产生相似症状,推测由于饮食行为是受瘦素受体调控的,该结果证明瘦素受体可能定位在阿黑皮素神经元的原纤毛膜上^[54]。关于BBS的肥胖表型,还有报道称是由于黑色素聚集激素受体1(melanin concentrating hormone receptor, Mchr1)无法在中枢神经元上正确定位引起的,而黑素聚集激素(melanin concentrating hormone, MCH)及它的受体Mchr1正是饮食和能量平衡的重要调节器^[48]。该实验通过构建或基因缺陷型小鼠,利用anti-ACIII(腺苷酸环化酶III)、anti- β TIII和anti-Mchr1对^{-/-}、^{-/-}和野生型(WT)小鼠大脑中的大脑区域进行荧光标记,结果在WT中均观察到ACIII和Mchr1在细胞膜共定位,但在^{-/-}和^{-/-}中观察到ACIII的存在,而Mchr1呈点状分布在胞质中。这说明或基因的缺失并不影响大脑神经元纤毛的结构,而扰乱Mchr1在大脑中枢神经元的正确定位。研究还发现,在非BBS症状的普通肥胖人群中,同样存在BBS基因异常,如BBS4 SNP(rs7178130)和BBS6 SNP(rs221667)与儿童和成人肥胖密切相关,BBS2 SNP(rs4784675)仅与成人肥胖相关。以上证据均提示,基因与肥胖表型具相关性^[37]。

2.2.5 不孕症

在^{-/-}、^{-/-}和^{-/-}小鼠中还发现雄性小鼠不能生育后代,经过观察发现雄性小鼠虽然有精子,但在任何年龄段的曲细精管中都没有发现有鞭毛的精子,提示的敲除导致精子无法形成鞭毛^[28,42-44,53],从而出现无法繁衍后代的表型。

3 展望

至今,仍有约20%左右的BBS患者基因改变未知,因此,对此综合征要做出基因诊断仍面临较大的挑战。到目前为止,已经检测出了18个致病基因,虽然已知BBS是一种纤毛缺陷疾病,但是对BBS更深层的分子机制的了解还处于模糊不清的状态。这在一定程度上归因于我们在分子水平上还未能对纤毛的形成与调控以及“纤毛疾病”的发病机理形成一个清晰的认识^[37]。在BBS中相关基因的缺陷会导致纤毛的结构出现缺陷,但是发现在不同的部位纤毛的缺陷程度存在差异性,这就说明纤毛的缺陷存在组织特异性,但为什么会出现这种组织特异性,目前还未有明确的阐述,因此,需要

我们进一步探索。

[参 考 文 献]

- [1] 沈明,林燕,庞宁. Bardet-Biedl 综合征的研究进展. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 764-6
- [2] Tayeh MK, Yen HJ, Beck JS, et al. Genetic interaction between Bardet-Biedl syndrome genes and implications for limb patterning. Hum Mol Genet, 2008, 17(13): 1956-67
- [3] Webb MP, Dicks EL, Green JS, et al. Autosomal recessive Bardet-Biedl syndrome: first degree relatives have no predisposition to metabolic and renal disorders. Kidney Int, 2009, 76(2): 215-23
- [4] Chamling X, Seo S, Searby CC, et al. The centriolar satellite protein AZI1 interacts with BBS4 and regulates ciliary trafficking of the BBSome. PLoS Genet, 2014, 10(2): e1004083
- [5] Kulaga HM, Leitch CC, Eichers ER, et al. Loss of BBS proteins causes anosmia in humans and defects in olfactory cilia structure and function in the mouse. Nat Genet, 2004, 36(9): 994-8
- [6] Barbari NF, Lewis GS, Bishop GA, et al. Bardet-Biedl syndrome proteins are required for the localization of G protein-coupled receptors to primary cilia. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(11): 4242-6
- [7] Agassandian K, Patel M, Agassandian M, et al. Ciliopathy is differentially distributed in the brain of a Bardet-Biedl syndrome mouse model. PLoS One, 2014, 9(4): e93484
- [8] Tobin JL, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. Pediatr Nephrol, 2007, 22(7): 926-36
- [9] Tissir F, Qu Y, Montcouquiol M, et al. Lack of cadherins Celsr2 and Celsr3 impairs ependymal ciliogenesis, leading to fatal hydrocephalus. Nat Neurosci, 2010, 13(6): 700-7
- [10] Bylander A, Lind K, Goksör M, et al. The classical progesterone receptor mediates the rapid reduction of fallopian tube ciliary beat frequency by progesterone. Reprod Biol Endocrinol, 2013, 11(1): 33
- [11] Zariwala MA, Gee HY, Kurkowiak M, et al. ZMYND10 is mutated in primary ciliary dyskinesia and interacts with LRRC6. Am J Hum Genet, 2013, 93(2): 336-45
- [12] Ben Khelifa M, Coutton C, Zouari R, et al. Mutations in DNAH1, which encodes an inner arm heavy chain dynein, lead to male infertility from multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. Am J Hum Genet, 2014, 94(1): 95-104
- [13] Yoshida S, Shiratori H, Kuo IY, et al. Cilia at the node of mouse embryos sense fluid flow for left-right determination via Pkd2. Science, 2012, 338(6104): 226-31
- [14] Wang G, Yost HJ, Amack JD. Analysis of gene function and visualization of cilia-generated fluid flow in Kupffer's vesicle. J Vis Exp, 2013, 10(73): e50038
- [15] Kindt KS, Finch G, Nicolson T. Kinocilia mediate mechanosensitivity in developing zebrafish hair cells. Dev Cell, 2012, 23(2): 329-41
- [16] Kurkowiak M, Ziętkiewicz E, Witt M, et al. Recent advances in primary ciliary dyskinesia genetics. J Med Genet, 2014, 52(1): 1-9

- [17] 曹木青, 潘俊敏. 纤毛及纤毛相关疾病的研究进展. 中国细胞生物学学报, 2012, 34(9): 849-56
- [18] Rosenbaum JL, Witman GB. Intraflagellar transport. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(11): 813-25
- [19] Schneider L, Clement CA, Teilmann SC, et al. PDGFR α signaling is regulated through the primary cilium in fibroblasts. Curr Biol, 2005, 15(20): 1861-6
- [20] Haycraft CJ, Banizs B, Aydin-Son Y, et al. Gli2 and Gli3 localize to cilia and require the intraflagellar transport protein polaris for processing and function. PLoS Genet, 2005, 1(4): e53
- [21] Ma R, Li WP, Rundle D, et al. PKD2 functions as an epidermal growth factor-activated plasma membrane channel. Mol Cell Biol, 2005, 25(18): 8285-98
- [22] Pedersen LB, Veland IR, Schroder JM, et al. Assembly of primary cilia. Dev Dyn, 2008, 237(8): 1993-2006
- [23] Sedmak T, Wolfrum U. Intraflagellar transport proteins in ciliogenesis of photoreceptor cells. Biol Cell, 2011, 103(10): 449-66
- [24] Pedersen LB, Rosenbaum JL. Intraflagellar transport (IFT) role in ciliary assembly, resorption and signalling. Curr Top Dev Biol, 2008, 85: 23-61
- [25] Lucker BF, Behal RH, Qin H, 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
- [26] Cole DG. The intraflagellar transport machinery of *Chlamydomonas reinhardtii*. Traffic, 2003, 4(7): 435-2
- [27] Krock BL, Mills-Henry I, Perkins BD. Retrograde intraflagellar transport by cytoplasmic dynein-2 is required for outer segment extension in vertebrate photoreceptors but not arresting translocation. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2009, 50(11): 5463-71
- [28] Bhogaraju S, Engel BD, Lorentzen E. Intraflagellar transport complex structure and cargo interactions. Cilia, 2013, 2(1): 10
- [29] Lechtreck KF, Johnson EC, Sakai T, et al. The *Chlamydomonas reinhardtii* BBSome is an IFT cargo required for export of specific signaling proteins from flagella. J Cell Biol, 2009, 187(7): 1117-32
- [30] Zhang QH, Seo S, Bugge K, et al. BBS proteins interact genetically with the IFT pathway to influence SHH-related phenotypes. Hum Mol Genet, 2012, 21(9): 1945-53
- [31] Scholey JM, Anderson KV. Intraflagellar transport and cilium-based signaling. Cell, 2006, 125(3): 439-42
- [32] Swiderski RE, Agassandian K, Ross JL, et al. Structural defects in cilia of the choroid plexus, subfornical organ and ventricular ependyma are associated with ventriculomegaly. Fluids Barriers CNS, 2012, 9(1): 22
- [33] Nachury MV, Loktev AV, Zhang QH, et al. A core complex of BBS proteins cooperates with the GTPase Rab8 to promote ciliary membrane biogenesis. Cell, 2007, 129(6): 1201-13
- [34] Wei Q, Zhang YX, Li YJ, et al. The BBSome controls IFT assembly and turnaround in cilia. Nat Cell Biol, 2012, 14(9): 950-7
- [35] Ansley SJ, Badano JL, Blacque OE, et al. Basal body dysfunction is a likely cause of pleiotropic Bardet-Biedl syndrome. Nature, 2003, 425(6958): 628-33
- [36] Blacque OE, Reardon MJ, Mahjoub MR, et al. Loss of *C. elegans* BBS-7 and BBS-8 protein function results in cilia defects and compromised intraflagellar transport. Genes Dev, 2004, 18(13): 1630-42
- [37] 沈涛, 严新民, 肖春杰. 巴德-毕氏综合征研究的现状及意义. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(5): 570-3
- [38] Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, et al. Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. Science, 2001, 293(5538): 2256-9
- [39] Badano JL, Kim JC, Hoskins BE, et al. Heterozygous mutations in BBS1, BBS2 and BBS6 have a potential epistatic effect on Bardet-Biedl patients with two mutations at a second BBS locus. Hum Mol Genet, 2003, 12(14): 1651-9
- [40] Veleri S, Bishop K, Dalle Nogare DE, et al. Knockdown of Bardet-Biedl syndrome gene BBS9/PTHB1 leads to cilia defects. PLoS One, 2012, 7(3): e34389
- [41] Goldstein BJ, Kulaga HM, Reed RR. Cloning and characterization of SLP3: a novel member of the stomatin family expressed by olfactory receptor neurons. J Assoc Res Otolaryngol, 2003, 4(1): 74-82
- [42] Mykytyn K, Mullins RF, Andrews M, et al. Bardet-Biedl syndrome type 4 (BBS4)-null mice implicate Bbs4 in flagella formation but not global cilia assembly. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(23): 8664-9
- [43] Nishimura DY, Fath M, Mullins RF, et al. Bbs2-null mice have neurosensory deficits, a defect in social dominance, and retinopathy associated with mislocalization of rhodopsin. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(47): 16588-93
- [44] Fath MA, Mullins RF, Searby C, et al. Mkks-null mice have a phenotype resembling Bardet-Biedl syndrome. Hum Mol Genet, 2005, 14(9): 1109-18
- [45] Liu Q, Tan G, Levenkova N, et al. The proteome of the mouse photoreceptor sensory cilium complex. Mol Cell Proteomics, 2007, 6(8): 1299-317
- [46] Simons DL, Boye SL, Hauswirth WW, et al. Gene therapy prevents photoreceptor death and preserves retinal function in a Bardet-Biedl syndrome mouse model. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(15): 6276-81
- [47] Zhang J, Williams MA, Rigamonti D. Genetics of human hydrocephalus. J Neurol, 2006, 253(10): 1255-66
- [48] Huh MS, Todd MA, Picketts DJ. SCO-ping out the mechanisms underlying the etiology of hydrocephalus. Physiology, 2009, 24(1548-9213): 117-26
- [49] Stepanyan Z, Kocharyan A, Behrens M, et al. Somatostatin, a negative-regulator of central leptin action in the rat hypothalamus. J Neurochem, 2007, 100(2): 468-78
- [50] Valentine MS, Rajendran A, Yano J, et al. Paramecium BBS genes are key to presence of channels in cilia. Cilia, 2012, 1(1): 16
- [51] Lechtreck KF, Johnson EC, Sakai T, et al. The *Chlamydomonas reinhardtii* BBSome is an IFT cargo required for export of specific signaling proteins from flagella. J Cell Biol, 2009, 187(7): 1117-32

- [52] Yen HJ, Tayeh MK, Mullins RF, et al. Bardet-Biedl syndrome genes are important in retrograde intracellular trafficking and Kupffer's vesicle cilia function. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(5): 667-77
- [53] Davenport JR, Watts AJ, Roper VC, et al. Conditional disruption of intraflagellar transport in adult mice leads to hyperphagia-induced obesity and slow onset cystic kidney disease. *Curr Biol*, 2007, 17(18): 1586-94
- [54] Satir P, Christensen ST. Structure and function of mammalian cilia. *Histochem Cell Biol*, 2008, 129(6): 687-93