

DOI: 10.13376/j.cblls/2023064

文章编号: 1004-0374(2023)04-0546-11

TULP家族成员的生物学功能及相关疾病的致病机制

翁子睿^{1,2,3}, 徐文华^{1,3}, 郑英^{1,3*}

(1 扬州大学医学院组织学与胚胎学教研室, 扬州 225009; 2 扬州大学医学院临床医学系, 扬州 225009; 3 江苏省非编码RNA基础与临床转化重点实验室, 扬州 225009)

摘要: 哺乳动物 TULP 家族成员包含 TUB、TULP1、TULP2、TULP3 和 TULP4 共五种, 它们在哺乳动物多种组织中表达, 与个体的生长发育、稳态维系、遗传及基因突变所致疾病关系密切。近年来对 TULP 家族成员的生物学功能及其与疾病的相关性已进行了深入的研究, 如 TUB 所致肥胖 - 听力减退 - 视网膜三联征; TULP1 的视觉功能与相关眼病治疗方法的探索及评估改进; TULP3 除了在胚胎神经发育中的作用及其突变可致纤毛病多囊肾外, 更成为相关肿瘤调控的研究热点; TULP4 被证明与遗传所致畸形及阿尔茨海默症有关, 同时因成为多种疾病的候选基因而受到广泛关注; 而 TULP2 在雄性生殖中的作用也得到了初步的揭示。本文对 TULP 家族成员在哺乳动物中的生物学功能及其变异所致疾病的发病机制进行了综述, 以期对相关疾病的诊断和治疗提供理论依据。

关键词: TULP 蛋白家族; 生物学功能; 致病机制

中图分类号: Q71; R363 **文献标志码:** A

Biological functions of the TULP family members and pathogenetic mechanism of their associated diseases

WENG Zi-Rui^{1,2,3}, XU Wen-Hua^{1,3}, ZHENG Ying^{1,3*}

(1 Department of Histology and Embryology, School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China;

2 Department of Clinical Medicine, School of Medicine, Yangzhou University, Yangzhou 225009, China;

3 Jiangsu Key Laboratory of Experimental & Translational Non-coding RNA Research, Yangzhou 225009, China)

Abstract: Mammalian Tubby-like protein family members (TULPs) include TUB, TULP1, TULP2, TULP3 and TULP4. They have various and abundant expression in many tissues and are closely related to individual growth and development, homeostasis maintenance, inheritance and diseases caused by gene mutations. In recent years, the biological functions of TULPs and the correlation with diseases have been deeply investigated, such as obesity hearing-loss retinal triad caused by TUB, the exploration and evaluation of the visual function of TULP1 and the treatment of related eye diseases. In addition to the role in embryonic neural development and the relationship with fibrotic polycystic kidney disease, TULP3 has become a research hotspot of tumorigenesis. TULP4 has been proved to be related to genetic malformations and Alzheimer's disease. At the same time, it has also attracted extensive attention as a candidate gene for a variety of diseases. The role of TULP2 in male reproduction has also been preliminarily revealed. In this review, we summarize the biological functions and pathogenetic mechanisms of TULPs mutant diseases, thereby providing a theoretical basis and new insights for the diagnosis and treatment of TULPs related diseases.

Key words: TULP family; biological function; pathogenetic mechanism

收稿日期: 2022-11-04; 修回日期: 2022-12-16

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82071696); 江苏省高校自然科学研究重大项目(20KJA310002); 国家级大学生创新创业训练计划项目(202111117024)

*通信作者: E-mail: yzzkl@163.com

矮胖样蛋白 (Tubby-like protein, TULP) 家族于 30 年前在渐进性肥胖小鼠中首次被发现^[1]。随后, 在植物和动物等多个物种中发现了 TULP 的同源蛋白, 它们在各种生物中发挥着重要的功能, 提示其具有高度的进化保守性。TULP 家族成员的特征是具有保守的 C 末端 Tubby 结构域, 在各物种间具有 55%~95% 的同源性; 该结构域由一个桶状的 β 折叠包绕着中央 α 螺旋组成, 能够选择性地结合特定的磷酸肌醇 (phosphoinositides, PIPs)。大多数研究表明, C 末端结构域在 TULP 蛋白功能中发挥主要作用^[2]。哺乳动物 TULP 家族成员有 TUB、TULP1、TULP2、TULP3 和 TULP4 五种, 它们广泛分布于哺乳动物全身多种器官组织, 在能量平衡、胚胎生长、神经发育、视听感觉成熟等方面至关重要^[3]。

现在对 TULP 家族中 TULP1、TULP3 的功能和机制了解得比较透彻, 但 TULP2 和 TULP4 的研究还在起步阶段, TULP 相关基因缺陷引起人类疾病的临床研究更是报道极少。本文主要结合部分临床疾病表型综述了 TULP 家族各成员在哺乳动物生物学功能中的研究进展情况, 希望为 TULP 家族成员缺陷所致疾病的发病机制研究提供思路, 并为相关疾病的临床研究提供理论基础。

1 创始成员 TUB: 肥胖-听力减退-视网膜变性三联征相关蛋白

1990 年, Coleman 等^[1]在渐进性肥胖综合征小鼠中发现了 TULP 家族创始成员 Tub。人 TUB 定位于染色体 11p15, 基因全长为 7 500 bp, 编码蛋白含 561 个氨基酸残基^[4]; 与小鼠不同, 人 TUB 不仅在脑、肝脏、心脏、小肠、睾丸和卵巢中高表达, 在骨骼肌、甲状腺、脊髓、气管和肾上腺等组织也有微弱表达。研究表明, TUB 在机体的能量代谢和神经感觉系统的调节中发挥重要作用。

1.1 TUB 在能量代谢中的作用及机制

通过定位克隆发现突变的 *Tub* 基因是食物摄入增加的表型基因, 可打破身体的能量稳态, 从而导致肥胖。小鼠 *Tub* 基因在海马、下丘脑室旁核、腹内侧核和弓状核等组织中表达^[5], 其表达模式与人类下丘脑中的神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)、刺鼠相关蛋白 (agouti-related protein, AgRP) 和黑素皮质素 4 这三个能量稳态主要调节因子相似, 提示 Tub 可能是通过下丘脑神经中枢来调节能量平衡。在 *Tub* 基因突变肥胖小鼠弓状核中, 抑食类神经肽阿片黑素促皮质素原 mRNA 表达减少, 促食类神

经肽 *Agrp*、*Npy* mRNA 表达增加, 同时胆碱能 γ -氨基丁酸及血管神经出现异常^[6], 这可能是 *Tub* 突变所致肥胖的重要促成因素, 说明 *Tub* 能够通过下丘脑促食类和抑食类神经肽的表达调控能量平衡。此外, 在胰岛素的调节下 *Tub* 的酪氨酸残基被中国仓鼠卵巢胰岛素受体磷酸化, 通过活化的蛋白酪氨酸激酶与下游信号通路连接, 在胰岛素样生长因子 1 信号转导中发挥胰岛素受体底物样作用。进一步的研究表明, 瘦素受体可利用 Janus 激酶 2 (Janus kinase-2, JAK2) 诱导 *Tub* 磷酸化; 相反, 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 对 *Tub* 可能有去磷酸化作用, 通过拮抗作用控制 *Tub* 的磷酸化水平^[7]。上述结果表明, 哺乳动物的 TUB 可能是下丘脑胰岛素和瘦素信号通路的重要组成部分, 其对代谢和能量调节有显著影响。除了胰岛素和瘦素, 甲状腺激素也可调节 TUB 的功能。人甲状腺功能减退的一个显著特征是体重增加和肥胖, 甲状腺分泌的三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine, T3) 能增加能量消耗率; 在大鼠实验中发现, T3 可能通过甲状腺激素受体的转录激活活性促进 *Tub* 的表达, 从而维持能量的平衡^[8]。

Tub 在小鼠多种胰岛素敏感的外周组织中表达, 特别是脂肪组织。原代大鼠脂肪细胞和小鼠 3T3-L1 脂肪细胞中均可检测到 *Tub* 蛋白, 在肥胖模型中 *Tub* 被上调 5~10 倍, 脂肪细胞还出现胰岛素抵抗^[8], 说明 *Tub* 可能是脂肪组织中胰岛素信号和能量代谢的调节因子。而在人类脂肪源性干细胞分化过程中, TUB mRNA 水平基本保持不变, 同时无法观察到调节代谢的重要激素, 如胰岛素和 T3 与 TUB 表达的相关性。这些结果提示, 人类 TUB 的表达不是脂肪细胞发育的促进因素, 人和啮齿类动物之间存在着明显的差异^[9]。但仍不能排除人类 TUB 表达减少及缺少会增加肥胖的可能性, 因为在人体观察实验中, TUB 与人肥胖易感 *FTO* 基因在特异性脂肪库中的表达模式相似^[10]。肥胖个体皮下脂肪组织中 TUB 表达水平高于内脏脂肪组织, 同时皮下脂肪组织中 TUB mRNA 水平与体重指数负相关性最强。在重度肥胖患者中, TUB mRNA 水平与血糖、血脂的变化特点具有显著相关性, 这表明 TUB 在人类代谢稳态调节中可能起着外围作用。此外, 对数千名荷兰中年女性进行的基于人群的横断面研究发现, TUB 单核苷酸多态性可引起身体成分、营养素摄入及血糖负荷的差异, 提示 TUB 可能会影响饮食行为^[11]。

1.2 TUB对神经感觉系统的调节作用及机制

小鼠 *Tub* 突变体除了主要导致肥胖表型，还能表现出耳蜗缺陷，表现为 Corti 器明显退化性听力损失和进行性视网膜变性。因而该小鼠可作为人类肥胖 / 感音神经性耳聋 / 视网膜营养不良综合征的模型，应用于常染色体隐性遗传病包括 Usher 综合征、Alstrom 综合征和 Bardet-Biedl 综合征等的机理研究^[12]。

一方面，耳蜗退化性改变依赖于微管相关蛋白 1A (microtubule associated protein-1A, Map1A) 的基因多态性。Map1A 主要在成年神经元的突触中表达，对建立突触后结构至关重要。Map1A 一定程度上挽救 *Tub*^{-/-} 小鼠的听力损失，且 *Tub* 的 G 蛋白受体信号功能发生在突触连接处，并在此形成区有高表达，说明 *Tub* 可能在突触结构中发挥作用^[13]。结合小鼠 *Tub* 与 Map1A 对耳蜗退化的影响，可以推测 TUB 与哺乳动物相关神经突触结构的表达和维系有着密不可分的关系，其变异会引起听力感觉障碍等问题。

另一方面，耳蜗毛细胞的主要缺陷也可能源于纤毛运输相关蛋白的缺陷。哺乳动物 *TUB* 基因对视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 纤毛的形成和长度有着决定性作用，同时 TUB 蛋白序列中纤毛内运输复合体 A (intraflagellar transport A, IFT-A) 结合域对于纤毛蛋白的运输至关重要^[14]。

在 *Tub* 小鼠中添加 Tubby-Hearing 1 等位基因修饰物可以选择性地拯救立体纤毛细胞外连接件的覆膜附着冠，说明 *Tub* 与听力相关的作用可能是基于肌动蛋白的细胞器如立体纤毛，其缺失或突变与耳蜗畸变有关^[15]，这也将 *Tub* 的作用扩展到肌动蛋白细胞器方面，Tubby 家族可以通过另一种不同于初级纤毛的机制来调节蛋白质定位。

在视网膜中，TUB 主要和 TULP1 形成异二聚体或异寡聚体，对维持视网膜稳态有着内吞和吞噬等相互作用，此功能将在 TULP1 中详细叙述。

2 TULP1——多种视网膜疾病相关蛋白

TULP1 基因定位于人类染色体 6p21.3，全长 cDNA 为 2 116 bp，编码 542 个氨基酸残基的蛋白质^[4]。*TULP1* 不仅在光感受器中表达，在其他类型的视网膜细胞如神经母细胞、神经节细胞及 RPE 中都有表达^[16]。*TULP1* 与视网膜色素变性 14 基因座紧密相连，并且位于该常染色体隐性疾病的纯合

性区域内^[4]，*TULP1* 基因变异常与视网膜相关的眼病密切相关。

2.1 TULP1在视网膜维持中的生物学功能及作用机制

2.1.1 囊泡转运作用

Tulp1 突变小鼠出现早发性和渐进性光感受器内外节段异常的光感受器退化，*Tulp1* 基因敲除小鼠在感光细胞变性开始前，就表现出光感受器外段的视杆蛋白和视锥蛋白的错误定位^[17]；同时，调节视紫红质囊泡功能的 Rab6、Rab8 和 Rab11 转运蛋白质复合物在视网膜中出现定位异常^[18]。在进一步研究中，*Tub* 和 *Tulp1* 双突变小鼠表现出视紫红质运输障碍和完全不能形成外段，以及细胞的快速死亡，具有更严重的视网膜变性表型^[19]，这说明 *Tub* 与 *Tulp1* 在促进视紫红质通过连接纤毛从光感受器细胞内段向外段囊泡运输的途径中发挥重要作用，两者可能具有协同作用。除介导视紫红质囊泡转运外，*Tulp1* 与信号转导第二信使——细胞膜选择性 PIPs 相关，现已发现有 5 种与囊泡运输有关的相互作用体，包括 F-肌动蛋白、MAP1A 和 MAP1B、神经元特异性 GTPas-Duni-1、驱动蛋白家族成员 3A (kinesin family member 3A, Kif3A) 等^[2,20]。视网膜免疫定位研究表明，*Tulp1* 与肌动蛋白、MAP1B 和 Kif3a 共同定位且都具有协同作用，即 *Tulp1* 在多个光感受器室中均具有蛋白质运输功能，说明 *Tulp1* 可能是一种连接囊泡与分子马达、囊泡与细胞骨架的适配器^[21]，可合理地推测其他 *Tulp1* 相互作用蛋白之间也可能存在相互作用，共同加强与 *Tulp1* 的相互作用。

根据现有的研究结果，有报道提出一种视紫红质囊泡转运途径假说^[2]：在野生型小鼠光感受器内段，视紫红质在高尔基体接受装置中进行翻译后修饰，并插入顺式高尔基体网表面产生的载体囊泡中。然后，*Tulp1*-动力蛋白 1 复合物在 Rab6 的帮助下使富含视紫红质的囊泡出芽，最后 Rab11 通过细胞膜和细胞骨架进行囊泡运输。Rab8 负责囊泡与细胞体内段底部质膜的对接和融合，随后视紫红质通过连接纤毛运输到光感受器室。若 *Tulp1* 缺失，囊泡将通过基底内膜，然后积聚在细胞外感光细胞间基质中，形成病理性聚集小泡。但上述假说还需要进一步的实验验证。

2.1.2 突触的维系与内吞作用

Tulp1 基因敲除小鼠光感受器突触表现出带状结构缺陷，同时双极细胞及树突状细胞形态异常，

提示 *Tulp1* 可能影响光感受器突触的正常发育。同时, *Tulp1* 在外丛状层 (outer plexiform layer, OPL) 中呈弥漫性染色, 并与突触前带状相关蛋白 Bassoon 共定位, 说明它在维持突触结构中起作用^[22]。鉴于 MAP1A 主要在成年神经元的突触中表达, 对建立突触后结构至关重要, 结合前面视紫红质囊泡运输过程, 说明 *Tulp1* 可与 MAP1A 相互作用, 两者在突触中的作用值得深入探究。研究发现, 小鼠体内 *Tulp1* 和突触带状蛋白 Ribeye 共同定位于 OPL, Ribeye 的敲除使所有光感受器突触带消除, 并导致突触活跃区附近的突触小泡丢失, 说明 Ribeye 可能是 *Tulp1* 在光感受器中突触相关的相互作用体。TULP1 可以与神经元特异性 GTP 酶 DYNAMIN1 相互作用^[23], DYNAMIN1 不仅在神经元细胞质膜和囊泡循环中发挥作用, 而且能介导带状突触周围活动区的内吞作用^[24], 这说明 TULP1 也可能发挥内吞作用。

基于 TULP1 具有影响光感受器带状突触与内吞两方面的作用, 这为 *TULP1* 基因缺陷相关视力丧失的机制提供一种新思路——突触的内吞。在 *Tulp1* 基因敲除小鼠中, 带状突触周围活动区消失, 内吞作用被完全消除, 说明 *Tulp1* 对于光感受器突触周围活动区结构和功能的完整性至关重要。进一步研究发现, *Tulp1* 不仅与突触带状蛋白 Ribeye 有着直接的相互作用, 且与内吞蛋白 (如动力蛋白、网格蛋白重链)、有启动内吞作用的信号脂质 PIP2 及其关键酶共定位, 并高度富集于视网膜感光突触的活动区, 成为内吞活动的热点^[2], 说明 TULP1 可以将内吞蛋白募集到外周活动区靠近突触带的区域。TULP1 可能介导内吞作用, 特别是光感受器带状突触的内吞, 体现了 Tubby 样家族蛋白在内吞中更普遍的作用。

2.1.3 TUB与TULP1聚合体的吞噬作用

TUB 和 TULP1 在蛋白保守区有 90% 的氨基酸同源性, 暗示了两者有相互作用的可能性^[4]。细胞内蛋白 TUB 和 TULP1 能发挥细胞外功能, 不是通过经典的内质网 - 高尔基途径, 而是部分依赖于其有 PI(4,5)P2 结合活性的 N 端所释放的一种分泌信号^[25]。据此推测, TUB 与 TULP1 聚合体也可能和半乳糖凝集素 3 一样兼有细胞内和细胞外更多的功能^[26]。

研究显示, TUB 和 TULP1 都有高度相似的结合活性, 在刺激 RPE、视网膜内环境稳定中具有共同关键作用^[26]。TUB 和 TULP1 形成的异二聚体或

异寡聚体, 作为维持视网膜稳态吞噬细胞受体 Mer 酪氨酸激酶 (Mer tyrosine kinase, MerTK) 的配体, 不仅能促进 MerTK 的自磷酸化, 还能诱导非肌肉肌动蛋白 II-A 再分配, 因而, 两者在刺激 RPE 吞噬的同时, 也活化了 RPE 和凋亡细胞的吞噬途径, 共同促进 MerTK 依赖的细胞骨架重组^[27]。此外, TUB 和 TULP1 可以介导巨噬细胞发挥吞噬功能, TUB 还能刺激 BV-2 小胶质细胞和原代小胶质细胞发挥吞噬作用。

2.2 TULP1变异所致视网膜疾病

与 *TULP1* 突变相关的眼病可分为五种类型: 常染色体隐性视网膜色素病变 (autosomal recessive retinitis pigmentosa, arRP)、色素性视网膜炎 (retinitis pigmentosa, RP)、Leber 先天性失明 (Leber congenital amaurosis, LCA)、幼年起病性视网膜色素病变 (juvenile onset RP, JRP) 和杆状锥体营养不良 (rod-cone dystrophy, RCD)^[28]。

截至目前, *TULP1* 相关眼病在巴基斯坦、以色列、阿拉伯地区及芬兰等多地都有相关预防遗传学研究。已报道的 *TULP1* 突变中有氨基酸取代、复制和缺失、异常剪接和移码无义突变等 65 种不同的偶然突变^[29-30], 其相关眼科疾病可能与 *TULP1* 突变引发光感受器细胞凋亡有关^[31]。

2.3 TULP1突变所致眼病的治疗探索与评估

在 Tubby 家族成员中, *TULP1* 致病机制的研究时间最长且比较深入全面, 有专家对因 *TULP1* 偶发突变所致视力损害的临床患者进行了一些尝试性治疗和遗传咨询。

在遗传性视网膜疾病 (inherited retinal disease, IRD) 动物模型中, 腺相关病毒介导的替代 / 补充基因疗法在分子水平、组织学水平及功能水平的实验中显示出安全性和有效性^[32]。有研究用 AAV-GRK1P-*Tulp1* 处理 *Tulp1* 敲除小鼠的视网膜, 结果发现 *Tulp1* mRNA 和蛋白质的表达水平与野生型小鼠水平类似, 外源蛋白定位于光感受器细胞的胞体、内外节段和突触终末, 与内源性蛋白质在光感受器中的定位相同。但可能由于 *Tulp1* 的早期表达是光感受器细胞正常发育和功能所必需, AAV2/5 所介导的 *Tulp1* 表达较晚; 或者外源 *Tulp1* 在胞体表达较多而到达突触终末的蛋白水平不足以维持内节段的正常功能; 或者补充的外源 *Tulp1* 仅在光感受器中特异性表达而未表达于其他视网膜细胞中, 上述这三种原因使小鼠光感受器细胞中大部分 *Tulp1* 得到修复, 但只出现了很短暂的效果, 视网膜变性并

未停止。光感受器靶向的 TULP1 补充疗法可能不足以提供显著的长期益处,因而需要提出更优化的治疗方案,如微调基因扩增策略来提供 TULP1 的早期表达,或同时针对感光细胞和非感光细胞进行外源 TULP1 的补充^[33]。

3 TULP2: 精子形成中必需的RNA结合蛋白

TULP2 基因定位于人染色体 19q13.1, cDNA 序列为 1 733 bp, 编码蛋白含 520 个氨基酸残基。*TULP2* mRNA 及蛋白质仅在睾丸中表达,提示 *TULP2* 很可能在男性生殖中发挥重要作用^[4]。现有文献报道制备了兔抗小鼠 *Tulp2* 全长多克隆抗体,免疫荧光检测显示 *Tulp2* 蛋白表达于成年小鼠睾丸生精小管中圆形精子细胞及其后的各种变形精子细胞中,这为进一步探索该基因在小鼠精子发生中的功能提供了更好的物质基础^[34]。

对 *Tulp2* 基因敲除小鼠的研究表明, *Tulp2* 缺失可导致弱畸精子症,雄性小鼠不育,说明 *Tulp2* 在精子细胞分化中具有重要的作用。一方面,精子细胞凋亡增多,管腔基底部精子释放受阻,导致精子数量减少;另一方面,精子细胞异常分化导致精子尾部畸形,微管、线粒体和周围致密纤维结构均受损出现缺陷,ATP 含量降低,精子活力、运动能力和前向运动能力显著降低^[35]。

小鼠睾丸转录组测序揭示了 *Tulp2* 潜在的靶分子网络,它可能通过影响一系列基因的表达,如 PYD 和 CARD 结构域、淋巴细胞毒素 B 受体 (lymphotoxin B receptor, Ltbr)、趋化因子 C-C 基序配体 1 [chemokine(C-C motif)ligand 1, Ccl1]、钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II 型 δ (calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II δ , Camk2d)、激活素 A 受体 1C 型 (activin A receptor type 1C, Acvr1c)、肌醇聚磷酸酶 -5- 磷酸酶 B (inositol polyphosphate-5-phosphatase B, Inpp5b)、 γ - 谷氨酰基转移酶 1 (gamma-glutamyl transferase 1, Ggt1) 等,从而调控与细胞骨架、凋亡、RNA 代谢和生物合成、能量代谢相关的特定转录物,在精子形成中发挥作用^[35]。其中,衣藻 *Tulp2* 同源体被确定为鞭毛再生期间强烈诱导的基因之一^[36],推测 *Tulp2* 在精子鞭毛的形成中有着重要的调控作用。

通过质谱和免疫共沉淀的方法证明 *Tulp2* 能与胞质伴侣蛋白 CCT 复合体的一个亚基 Cct8 (chaperonin containing T-complex polypeptide 1 subunit 8) 相互作用,推测 *Tulp2* 作为一种胞质蛋白可能是 Cct8 的底

物,能被 CCT 复合体正确折叠,进而在精子发生中发挥作用^[35],这需要进一步更严谨的验证。

以上的初步探究结果表明 *TULP2* 在精子形成中发挥重要调控作用,这将为男性不育的发病机制研究和诊治提供有效的靶点,但是现在的研究仍在起步阶段,以后可能还会有更多的功能被挖掘。

4 TULP3: 肿瘤治疗的潜在靶点、胚胎发育及多囊肾病相关蛋白

TULP3 位于人类染色体 12p13 上, cDNA 序列长 1 482 bp, 编码一个由 442 个氨基酸残基组成的蛋白,小鼠同源基因定位于端粒附近的 6 号染色体,具有较高的同源性^[4]。*Tulp3* 在小鼠胚胎幼年发育过程中广泛表达,并在成年小鼠中也保持相关表达模式,如在大脑、卵巢、睾丸、脊髓、甲状腺、肾上腺和骨髓中高度表达, *Tulp3* 定位于细胞质和细胞核^[37],多组织表达说明 *TULP3* 的作用范围广泛。

4.1 TULP3是肿瘤治疗的潜在靶点

研究发现,重组信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 诱导致癌 lncRNA-NEAT1 (nuclear paraspeckle assembly transcript 1) 表达后促进 miR-4688 分泌,最后靶向 *TULP3* 并提高其表达,促进腹主动脉瘤的形成,表明腹主动脉瘤的发生可由 STAT3/NEAT1/miR-4688/*TULP3* 轴进行调控^[38]。在微阵列表达谱中发现, *TULP3* 是胰腺导管腺癌中转录的主调节器, *TULP3* 转录水平高的胰腺癌患者总体生存率较低,其高表达可能加快胰腺癌的进展,是潜在的胰腺癌预后的标志物^[39]。在结直肠癌中 *TULP3* 的表达水平增加,较高的 *TULP3* 基因表达与病变时的淋巴管和血管浸润程度有关,说明 *TULP3* 可能在肿瘤病变中具有预后价值^[40]。最新研究表明, *TULP3* 在胃癌细胞系和临床样本中高度表达,且 *TULP3* 的表达与胃癌临床预后不良呈正相关,而 *TULP3* 的缺失可通过 PTEN/Akt/Snail 信号通路抑制胃癌细胞增殖^[41]。在非小细胞肺癌中, *TULP3* 是 miR-506 的潜在靶基因,其表达被 miR-506 所抑制,对肿瘤的发生产生起抑制作用^[42]。在头颈鳞癌组织及细胞系中 *TULP3* 也高表达,并与头颈鳞癌恶性生物学行为有关,敲减 *TULP3* 可能通过减慢细胞周期与上皮-间质转化进程来抑制头颈鳞癌细胞的增殖、侵袭及迁移^[43]。基于癌症中 *TULP3* 水平升高的共性,现有学者提出了一种抑制核定位信号以中断 *TULP3* 核易位,从而阻断下游通路激活的新想法^[44]。

TULP3 与肿瘤发病的关系现在正成为研究热点, 越来越多的组织实验和临床样本分析结果表明, TULP3 的表达增多能促进肿瘤的进展并提示预后不良, TULP3 将有可能成为肿瘤潜在诊断治疗的靶点和预后生物标志物, 为肿瘤的靶向治疗指明了新的方向, 但还需要更多临床试验验证。

4.2 TULP3在胚胎神经发育中的生物学功能及作用机制

Shh 通路 / 信号 (Sonic hedgehog) 属于 Hh 分泌配体 hedgehog 家族, 在脊椎动物胚胎神经发育过程中起调控作用。一方面, Shh 信号在许多脊椎动物组织的生长模式、形态发生、神经传导中起着关键作用; 另一方面, Shh 信号还调节神经祖细胞的增殖和存活, 有刺激中枢神经系统发育的作用^[45]。Tulp3 突变体小鼠表现出脊髓神经管和四肢发育缺陷, 如前后肢、椎骨及背根神经节畸形、脊柱裂、鳃弓增大和轴前多指畸形, 甚至导致胚胎死亡^[46]。这些胚胎发育异常与 Shh 信号通路的异常激活表型具有一致性, 进一步的实验证实 TULP3 是 Shh 信号通路的关键阻遏因子^[47]。TULP3 Arg382Trp 变异体可能通过消除对 Shh 信号的抑制作用而导致人类神经管缺陷^[48]。

TULP3 可通过肌醇聚磷酸-5-磷酸酶 E (inositol polyphosphate-5-phosphatase E, INPP5E) 调控纤毛 PIPs 组成, 控制纤毛蛋白定位与运输^[49]。纤毛膜磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸 [phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PI(4,5)P₂] 可以限制在纤毛近端, 而磷脂酰肌醇 4-磷酸 [phosphatidylinositol 4-phosphate, PI(4)P] 则沿纤毛长轴分布, 由于 TULP3 结合于 PI(4,5)P₂ 而不是 PI(4)P, 因此 TULP3 只能局限于纤毛的近端^[50]。TULP3 保守的 N 端螺旋结构域与 IFT-A 核心复合物以直接结合的方式被招募到纤毛上, 并定位于纤毛末端^[50], 说明 TULP3 可能在该结构中调控 hedgehog 通路。

同时, TULP3 被定义为纤毛运输整合膜蛋白的通用适配器, 是部分视紫红质家族 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 向纤毛运输所必需的, 其依赖性 GPCR 包括生长抑素受体 3 (somatostatin receptor-3, SSTR3)、黑色素浓缩激素受体 1 (melanin-concentrating hormone receptor 1, MCHR1)、神经肽 Y 受体 2 (neuropeptide Y receptor 2, NPY2R)、多巴胺受体 2 (dopamine receptor 2, DR2)、DR1 和 DR5, 甘丙肽受体 2、3 (galanin receptor, GALR2 和 GALR3), 孤儿受体 GPR19 (G protein-coupled receptor

19, GPR19)、GPR83、GPR88、GPR161、kisspeptin 受体 (KISS1R)、神经肽 FF 受体 1 (neuropeptide -FF receptor 1)、嘌呤能受体 (purinergic receptor) 和催乳素释放激素受体 (prolactin releasing hormone receptor, PRIHR)^[50-51]。其中, GPR161 定位于多种细胞的纤毛, 需要 TULP3/ IFT-A 进行纤毛运输, 在脊椎动物神经管发育早期表达, 表现出对神经发育的广泛影响。GPR161 过度表达和组成性激活可增加环磷酸腺苷水平, 进而激活蛋白激酶 A 对其的介导作用, 使得 Gli3 经过磷酸化和蛋白水解加工形成 Gli3 阻遏物 (Gli3 repressor, Gli3R), 进而抑制 Shh 靶转录^[52]。在刺激 Shh 信号时, 效应物在纤毛内集聚和激活, GPR161 通过和 β -抑制素的结合或以网格蛋白介导的内吞方式从纤毛中被去除^[53], 这从反面进一步证实了 GPR161-TULP3 对 Shh 信号阻遏作用的可信性, TULP3 具有负向调节的功能。

有研究认为 TULP3 可能决定 GPR161 进入纤毛, 并提出了 TULP3 介导纤毛转运的三步模型: 第一步, TULP3 以 PI(4,5)P₂ 依赖的方式在质膜上捕获膜物质, 形成纤毛定位序列 (ciliary localization sequence, CLS)-TULP3 复合物; 第二步, 纤毛底部 CLS-TULP3 复合物结合到 IFT-A 复合物, 形成 CLS-TULP3-IFT-A 三元复合物, 并一起运输至纤毛室; 第三步, 在缺少 PI(4,5)P₂ 的纤毛室中, 复合物被释放。若纤毛室中 PI(4,5)P₂ 积累, 将导致 TULP3-IFT-A 和 TULP3 依赖性物质, 如 GPR161 和 PC2 在纤毛中储存的增加。INPP5E 基因敲除后 PI(4,5)P₂ 积累增多, 在激活 Shh 途径后纤毛中 GPR161 滞留增多, 同时复合体相互作用减弱也可能影响 IFT-A 和 TULP3 从纤毛流出, 导致 TULP3 和 IFT-A 等在多种纤毛膜中异常积累, 阻遏 Shh 信号转导, 进而影响神经元的分化^[51]。

4.3 TULP3与多囊肾病相关的发病机制

在哺乳动物胚胎发育和成年等各个时期, TULP3 对维持肾内稳态都是必需的。Tulp3 Tubby 结构域错义突变纯合子小鼠在胚胎晚期肾脏发生囊肿, 出生后肾功能严重丧失。成人 TULP3 突变后出现的相对缓慢发育的肾脏囊肿也与小鼠模型中报道的表型相一致。此类型囊肿将导致多囊肾 (polycystic kidney disease, PKD) 的发生, 基本特征是形成具有损害肾功能的液化囊肿, 转归为肾纤维化和终末期肾病^[54], 根据发病形式其机制一般可以分为以下两种。

第一种是由 PKD1 或 PKD2 单基因突变引起常

染色体显性多囊肾病 (autosomal recessive polycystic kidney disease, ADPKD)。PKD1 (PKD2) 可编码定位于肾纤毛的多囊蛋白 1 (polycystin-1, PC1) 和多囊蛋白 2 (PC2)^[55], 两者可以形成受体通道复合体, PC1/2 复合体在机械刺激下传递钙信号, 有稳定肾脏内环境的功能。研究发现, 如 PKD1 单一拷贝的缺失, PC1 表达水平的降低可促进发育中和成年模型中 TULP3 相关的囊肿发生; 在 PKD1 缺失的情况下, TULP3 在肾脏中很可能阻遏了 PC1/2 向纤毛的转运, 从而促进多囊性表型的产生。由此推测, 在肾脏中 TULP3 和 PKD1 之间存在相互作用, 或者每种突变对囊性表型有叠加效应。同时, TULP3 突变轻微增加了 PKD1 缺失囊性表型, TULP3 的缺失可以使得囊性表型显著恶化, 这也表明该通路对 TULP3 的剂量敏感。此外, 由于肾脏中的 TULP3 缺失导致的表型比 PKD1 缺失的更轻, 说明 TULP3 对肾纤毛的转运是 PC1/2 调节肾多囊性的主要途径, 但不是唯一途径^[54]。

第二种是初级纤毛形成基因发生突变引起的隐性遗传性肾囊性疾病 (ciliopathic PKD, cPKD)。多个控制纤毛发生过程的基因, 如 *Ift88*、*Ift20*、*Ift139*、*Ift140*、*Kif3a* 和 *Arl13b*^[54], 在突变或条件性缺失时, 能导致严重的纤毛结构缺陷, 从而引起 cPKD。其中, *Arl13b* 是一种与 Joubert 综合征相关的小 GTP 酶, 肾上皮细胞中 *Arl13b* 条件性缺失也被证明会破坏纤毛形成, 从而导致囊肿^[56]。同时, *Arl13b* 依赖 TULP3 进行肾纤毛运输, 在多种条件性 *Tulp3* 敲除小鼠中也观察到肾纤毛中 *Arl13b* 水平显著降低, 并伴有囊肿形成^[57]。因此, TULP3 缺失/功能丧失是可以通过纤毛运输 *Arl13b* 控制的通路来调节囊肿的形成。

因此, 对 TULP3 与纤毛运输控制通路的深入研究, 不仅对理解 cPKD 的机制至关重要, 而且对更常见的 ADPKD 中的鹅去氧胆酸 (chenodeoxycholic acid, CDCA) 通路也至关重要, TULP3 或由 TULP3 控制的通路可能为改善 ADPKD 的治疗干预提供关键靶点。除肾脏外, TULP3 突变也被证实能影响与 SHH、WNT 和转化生长因子信号转导密切相关的儿童和成人进行性肝和心脏纤维变性^[58]。特别是最新发现的 TULP3 纯合子错义突变患者表现为纤维囊性肾病和肝病, 其突变位于 C 端 Tubby 结构域, 为 TULP3 与磷酸肌醇结合所需的 Tubby 结构域中的关键残基, 扩展了已知 TULP3 隐性有害突变导致的表型谱^[59], 说明 TULP3 在纤毛病致病机制中

有着更重要的地位。

5 TULP4: 发育畸形等相关蛋白

TULP4 基因定位于人类染色体 6q25-q26, cDNA 长度为 11 127 bp, 编码含 1 544 个氨基酸残基的蛋白, 小鼠同源基因定位于染色体 17q13。*TULP4* 基因贯穿于整个发育过程及成年, 在组织中广泛表达, 其全长转录本在脑、骨骼肌、肾脏和胎盘等多组织中可被检测到^[60]。小鼠 *Tulp4* 在睾丸组织中高表达。

在哺乳动物胚胎发育过程中, *TULP4* 突变可能导致体型矮小、唇裂腭裂、口面部裂等表型^[61]。在临床病例研究中, *TULP4* 基因的复合杂合非同义突变 (p.Arg490Trp 和 p.Pro1270Leu) 可能与早期胚胎发育异常相关, 导致女性先天性直肠肛门畸形^[62], 具体的机制仍需进一步的动物基因敲除模型证实。

在成年期脑神经方面, 对 APP/PS1 模型小鼠大脑中的 circRNA 测序发现, 定位于细胞核的 circ-Tulp4 可与小核糖蛋白 U1 和 RNA 聚合酶 II 相互作用, 调节其亲本基因 *Tulp4* 的转录, 从而调控神经系统的功能, 并参与阿尔茨海默症的发生发展^[63]。在内分泌方面, Min6 细胞中的 circ-TULP4 可增加甾醇 O-酰基转移酶 1 (sterol O-acyltransferase-1, SOAT1) 的表达, SOAT1 积累激活细胞周期蛋白 D1, 进而促进胰岛 β 细胞的增殖, 说明 TULP4 可能是一种潜在的 2 型糖尿病治疗干预的靶点^[64]。

同时, *TULP4* 也被作为腭心面综合征、食管鳞状细胞癌体细胞突变谱^[65] 及骨质疏松等疾病^[66] 的有力候选基因, 但需要进一步临床研究确认。

6 结语与展望

TUB 和 TULP1 在 C 端 Tubby 结构域有高达 90% 的氨基酸同源性, 而 TUB 和 TULP2 间有 66% 的氨基酸同源性, TULP1 和 TULP2 在同一区域具有 63% 的氨基酸同源性, TULP4 和其他家族成员具有 40%~48% 的同源性和 55%~65% 的相似性, 说明 TULP 家族成员之间关系密切。TUB 和 TULP1 在光感受器视紫红质运输中有重要协同作用的同时, 两者形成的聚合体能刺激 RPE 和凋亡细胞的吞噬途径以维持视网膜稳态。此外, 在机体免疫方面, TUB 和 TULP1 都能刺激和介导巨噬细胞吞噬。TULP3 主要通过调节 Shh 通路调控早期神经管闭合功能, 这与 TULP4 在胎盘表达及其突变导致唇裂和腭裂、口面部裂等早期胚胎发育畸形相似, 两者间可能存在关于胚胎发育的相关联系。TUB、TULP3

都有明确的调节纤毛膜相关蛋白定位、纤毛运输的功能, TULP1、TULP2 相比前两者可能作用微弱, 可能是纤毛蛋白转运的额外调节剂, TULP 家族中这四位成员共同在纤毛运输与稳态中发挥重要作用。结合 TULP 家族多组织、多时期表达的特点, TUB、TULP1~4 五个家庭成员应该在哺乳动物生长发育和稳态维持中具有密不可分的联系。表 1 对

TULP 家族成员的生物功能与致病表型进行了汇总。

哺乳动物 TULP 家族成员的部分生物学功能已被阐明, 它们具有磷酸化、囊泡转运、纤毛运输、内吞、吞噬等功能, 在生物体的能量平衡、胚胎生长、神经发育、视听感觉成熟、肿瘤发生中至关重要。虽然 *TUB*、*TULP1*、*TULP3* 等基因突变所致疾病的表型缺陷已经被较全面地描述, 但它们是如何发挥

表1 TULP家族的生物功能与致病表型

家族成员	生物功能	物种	调控机制	变异/缺失的表型改变	参考文献
TUB	调控能量代谢	小鼠	下丘脑中枢神经轴的能量有关激素分泌 周围相关脂肪组织特异性表达	食物摄入型肥胖 胰岛素抵抗	[5-8] [8]
		大鼠	T3刺激甲状腺激素受体的转录激活活性	肥胖	[8]
	神经感觉系统 听力维持	人类	mRNA水平与血糖和血脂具有显著的相关性	成熟型肥胖综合征	[10-11]
		小鼠	神经突触维持、纤毛运输、肌动蛋白细胞器作用	耳蜗退化、畸变, 耳聋	[12-15]
TULP1	视网膜维系	小鼠	视紫红质与PIPs的囊泡转运 光感受器突触发育与内吞介导 Tub与Tulp1聚合体的分泌吞噬	视网膜变性导致失明 视网膜变性导致失明 视网膜变性导致失明	[2, 17-21] [2, 22-24] [4, 25-27]
		人	(研究不足, 暂不明确), 应用AAV-GRK1P-TULP1 治疗效果不佳	常染色体隐性视网膜 色素变性、视网膜 变性、Leber先天性 黑内障、幼年起病 性视网膜色素变性 和杆状锥体营养不良	[28-33]
TULP2	组成精子形成 必需蛋白	小鼠	存在靶分子网络(研究不足, 暂不明确)	弱畸精子症	[4, 34-36]
TULP3	促进肿瘤细胞 增殖	人	新调控轴调控(大部分只有DNA微阵列数据分析, 缺少基础研究)	加快腹主动脉、胰腺 癌、结直肠癌、胃 癌、非小细胞肺癌 进展, 预后不佳	[38-44]
	调控胚胎神经 发育	小鼠	阻遏Shh信号通路的不适当激活	脊髓神经管和四肢发 育缺陷	[45-53]
	维持肾稳态、 调节肾脏多 囊性	小鼠	和Pkd1遗传相互作用/纤毛转运通路阻遏或者结构 异常	缓慢进展肾脏囊肿	[54-57]
TULP4	组织广泛表达 (研究不足)	人类	(研究不足, 暂不明确)	进行性肾、肝和心脏 等脏器纤维变性	[58-59]
		小鼠	(研究不足, 暂不明确)	体型矮小、唇裂和腭 裂、参与阿尔兹海 默症、2型糖尿病发 生发展	[60-61]
	影响胚胎发育、 脑神经、内 分泌	人	(研究不足, 暂不明确)	口面部裂、女性先天 性直肠肛门畸形、 腭心面综合征、食 管鳞状细胞癌、骨 密度和破骨细胞基 因表达多效应相关 的骨质疏松	[62-66]

作用的, 是通过哪些具体的信号通路, TULP 较高同源性的相互作用是什么, 是否有着家族性的系统作用, TULP 能否用于能量调节、胚胎发育、纤毛病等相关疾病治疗, 都还没有完全清晰的认识, 大多数为推论。所以, 未来需要打开思路, 对这些 TULP 蛋白开展大量系统而细致的研究, 这将为已知的疾病提供更快速便捷的诊断和高效安全的治疗方法。

最后, TULP 家族在肿瘤的诊断与预后中的作用越来越受到关注, 这将会成为一个新的热点, 所以应该在多组织中进行迅速全面筛选, 同时其可信性不应该只通过计算机大数据生物检索来说明, 而是要进一步结合动物实验与更充足的临床数据去验证靶点的可靠性。TULP2 和 TULP4 作为研究刚刚起步的 TULP 家族成员, 具有无限广阔的开发潜能, 需要进一步的多方面的研究来阐明它们在哺乳动物中的生物学功能与相应的致病机制。

[参 考 文 献]

- [1] Coleman DL, Eicher EM. Fat (*fat*) and Tubby (*Tubby*): two autosomal recessive mutations causing obesity syndromes in the mouse. *J Hered*, 1990, 81: 424-7
- [2] Wang M, Xu ZC, Kong YZ. The Tubby-like proteins kingdom in animals and plants. *Gene*, 2018, 642: 16-25
- [3] Lai CP, Chen PH, Huang JP, et al. Functional diversification of the Tubby-like protein gene families (TULPs) during eukaryotic evolution. *Biocatal Agric Biotechnol*, 2012, 1: 2-8
- [4] North MA, Naggert JK, Yan YZ, et al. Molecular characterization of *TUB*, *TULP1*, and *TULP2*, members of the novel Tubby gene family and their possible relation to ocular diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1997, 94: 3128-33
- [5] Borman AD, Pearce LR, Mackay DS, et al. A homozygous mutation in the *TUB* gene associated with retinal dystrophy and obesity. *Hum Mutat*, 2013, 35: 289-93
- [6] Bäckberg M, Meister B. Abnormal cholinergic and GABAergic vascular innervation in the hypothalamic arcuate nucleus of obese Tub/Tub mice. *Synapse*, 2004, 52: 245-57
- [7] Prada PO, Quaresma PG, Caricilli AM, et al. Tub has a key role in insulin and leptin signaling and action *in vivo* in hypothalamic nuclei. *Diabetes*, 2013, 62: 137-48
- [8] Stretton C, Litherland GJ, Moynihan A, et al. Expression and modulation of Tub by insulin and thyroid hormone in primary rat and murine 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390: 1328-33
- [9] Nies VJM, Struik D, Wolfs MGM et al. *TUB* gene expression in hypothalamus and adipose tissue and its association with obesity in humans. *Int J Obes (London)*, 2017, 42: 376-83
- [10] Klötting N, Schleinitz D, Ruschke K, et al. Inverse relationship between obesity and *FTO* gene expression in visceral adipose tissue in humans. *Diabetologia*, 2008, 51: 641-7
- [11] Vliet-Ostapchouk JV, Onland-Moret NC, Shiri-Sverdlov R, et al. Polymorphisms of the *TUB* gene are associated with body composition and eating behavior in middle-aged women. *PLoS One*, 2008, 3: e1405
- [12] Ohlemiller KK, Hughes RM, Mosinger-Ogilvie J, et al. Cochlear and retinal degeneration in the Tubby mouse. *Neuroreport*, 1995, 6: 845-9
- [13] Ikeda A, Zheng QY, Zuberi AR, et al. Microtubule-associated protein 1A is a modifier of Tubby hearing. *Nat Genet*, 2002, 30: 401-5
- [14] Hong JJ, Kim KE, Park SY, et al. Differential roles of Tubby family proteins in ciliary formation and trafficking. *Mol Cell*, 2021, 44: 591-601
- [15] Han W, Shin J, Ma JH, et al. Distinct roles of stereociliary links in the nonlinear sound processing and noise resistance of cochlear outer hair cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 11109-17
- [16] Whitmore SS, Wagner AH, DeLuca AP, et al. Transcriptomic analysis across nasal, temporal, and macular regions of human neural retina and RPE/choroid by RNA. *Exp Eye Res*, 2014, 129: 93-106
- [17] Grossman GH, Pauer GJ, Narendra U, et al. Early synaptic defects in *tulp1*^{-/-} mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 50: 3074-83
- [18] Grossman GH, Watson RF, Pauer GJ, et al. Immunocytochemical evidence of Tulp1-dependent outer segment protein transport pathways in photoreceptor cells. *Exp Eye Res*, 2011, 93: 658-68
- [19] Hagstrom SA, Adamian M, Scimeca M, et al. A role for the Tubby-like protein 1 in rhodopsin transport. *Biochem Mol Biol*, 2001, 42: 1955-62
- [20] Baehr W, Hanke-Gogokhia C, Sharif A, et al. Insights into photoreceptor ciliogenesis revealed by animal models. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 71: 26-56
- [21] Ebke P, Sinha S, Pauer GJT, et al. Photoreceptor compartment-specific Tulp1 interactomes. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 8066
- [22] Deretic D. A role for rhodopsin in a signal transduction cascade that regulates membrane trafficking and photoreceptor polarity. *Vision Res*, 2006, 46: 4427-33
- [23] Xi Q, Pauer GJ, Ball SL, et al. Interaction between the photoreceptor-specific Tubby-like protein 1 and the neuronal-specific GTPase dynamin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48: 2837-44
- [24] Wahl S, Magupalli VG, Dembla M, et al. The disease protein is essential for periaxial zone endocytosis in photoreceptor ribbon synapses. *J Neurosci*, 2016, 36: 2473-93
- [25] Caberoy NB, Li W. Unconventional secretion of Tubby and Tubby-like protein 1. *FEBS Lett*, 2009, 583: 3057-62
- [26] Caberoy NB, Zhou YX, Jiang XY, et al. Efficient identification of Tubby-binding proteins by an improved system of T7 phage display. *J Mol Recognit*, 2010, 2: 74-

- 83
- [27] Caberoy NB, Zhou Y, Li W. Tubby and Tubby-like protein 1 are new MerTK ligands for phagocytosis. *EMBO J*, 2010, 29: 3898-910
- [28] Ullah I, Kabir F, Iqbal M, et al. Pathogenic mutations in *TULP1* responsible for retinitis pigmentosa identified in consanguineous familial cases. *Mol Vis*, 2016, 22: 797-815
- [29] Woodard DNR, Xing C, Ganne P, et al. A novel homozygous missense mutation p.P388S in *TULP1* causes protein instability and retinitis pigmentosa. *Mol Vis*, 2021, 27: 179-90
- [30] Verbakel SK, Fadaie Z, Klevering BJ, et al. The identification of a RNA splice variant in *TULP1* in two siblings with early-onset photoreceptor dystrophy. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 755: e660
- [31] Lobo GP, Au A, Kiser PD, et al. Involvement of endoplasmic reticulum stress in *TULP1* induced retinal degeneration. *PLoS One*, 2016, 11: e0151806
- [32] Ziccardi L, Cordeddu V, Gaddini L, et al. Gene therapy in retinal dystrophies. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 5722
- [33] Palfi A, Yesmambetov A, Millington-Ward S, et al. AAV-delivered *Tulp1* supplementation therapy targeting photoreceptors provides minimal benefit in *Tulp1*^{-/-} retinas. *Front Neurosci*, 2020, 14: 891
- [34] 徐文华, 翁子睿, 葛婷婷, 等. 兔抗小鼠Tubby样蛋白2(TULP2)多克隆抗体的制备与应用. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38: 452-9
- [35] Zheng M, Chen X, Cui Y, et al. TULP2, a new RNA-binding protein, is required for mouse spermatid differentiation and male fertility. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 623738
- [36] Stolc V, Samanta MP, Tongprasit W, et al. Genome-wide transcriptional analysis of flagellar regeneration in *Chlamydomonas reinhardtii* identifies orthologs of ciliary disease genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102: 3703-7
- [37] Nishina PM, North MA, Ikeda A, et al. Molecular characterization of a novel Tubby gene family member *TULP3* in mouse and humans. *Genomics*, 1998, 54: 215-20
- [38] Cai B, Yang BH, Huang D, et al. STAT3-induced up-regulation of lncRNA NEAT1 as a ceRNA facilitates abdominal aortic aneurysm formation by elevating TULP3. *Biosci Rep*, 2020, 40: BSR20193299
- [39] Sartor ITS, Zeidán-Chuliá F, Albanus RD, et al. Computational analyses reveal a prognostic impact of *TULP3* as a transcriptional master regulator in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Mol Biosyst*, 2014, 10: 1461-8
- [40] Sartor ITS, Recamonde-Mendoza M, Ashton-Prolla P. *TULP3*: a potential biomarker in colorectal cancer? *PLoS One*, 2019, 14: e0210762
- [41] Song J, Fu Q, Liu G, et al. *TULP3* silencing suppresses cell proliferation, migration and invasion in gastric cancer via the PTEN/Akt/Snail pathway. *Cancer Treat Res Commun*, 2022, 31: 100551
- [42] Li ZH, Zhou JH, Chen SN, et al. MicroRNA-506 has a suppressive effect on the tumorigenesis of non-small-cell lung cancer by regulating Tubby-like protein 3. *Bioengineered*, 2021, 12: 10176-86
- [43] 江丰, 何焱, 朱载瓿, 等. 敲减*TULP3*对头颈鳞癌细胞生物学行为的影响. *口腔医学*, 42: 494-500
- [44] Mateen RM, Tariq A, Afzal MS, et al. *TULP3* NLS inhibition: an *in silico* study to hamper cargo transport to nucleus. *J Biomol Struct Dyn*, 2022, 5: 1-9
- [45] Feng M, Liu W, Ding J, et al. Sonic Hedgehog induces mesenchymal stromal cell senescence-associated secretory phenotype and chondrocyte apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 716610
- [46] Ikeda A, Ikeda S, Gridley T, et al. Neural tube defects and neuroepithelial cell death in *Tulp3* knockout mice. *Hum Mol Genet*, 2001, 10: 1325-34
- [47] Norman RX, Ko HW, Huang V, et al. Tubby-like protein 3 (*TULP3*) regulates patterning in the mouse embryo through inhibition of Hedgehog signaling. *Hum Mol Genet*, 2009, 18: 1740-54
- [48] Kuang L, Jiang Y, Chen S, et al. Rare variants in *TULP3* abolish the suppressive effect on sonic hedgehog signaling and contribute to human neural tube defects. *Genes Dis*, 2021, 9: 1174-7
- [49] Chavez M, Ena S, Van Sande J, et al. Modulation of ciliary phosphoinositide content regulates trafficking and sonic hedgehog signaling output. *Dev Cell*, 2015, 34: 338-50
- [50] Mukhopadhyay S, Wen X, Chih B, et al. TULP3 bridges the IFT-A complex and membrane phosphoinositides to promote trafficking of G protein-coupled 54 receptors into primary cilia. *Genes Dev*, 2010, 24: 2180-93
- [51] Badgandi HB, Hwang SH, Shimada IS, et al. Tubby family proteins are adapters for ciliary trafficking of integral membrane proteins. *J Cell Biol*, 2017, 216: 743-60
- [52] Mukhopadhyay S, Wen X, Ratti N, et al. The ciliary G-protein-coupled receptor Gpr161 negatively regulates the Sonic hedgehog pathway via cAMP signaling. *Cell*, 2013, 152: 210-23
- [53] Pal K, Hwang SH, Somatilaka B, et al. Smoothed determines β -arrestin-mediated removal of the G protein-coupled receptor GPR161 from the primary cilium. *J Cell Biol*, 2016, 212: 861-75
- [54] Legue É, Liem KF. *Tulp3* is a ciliary trafficking gene that regulates polycystic kidney disease. *Curr Biol*, 2019, 29: 803-12
- [55] Cai Y, Fedeles SV, Dong K, et al. Altered trafficking and stability of polycystins underlie polycystic kidney disease. *J Clin Invest*, 2014, 124: 5129-44
- [56] Seixas C, Choi SY, Polgar N, et al. Arl13b and the exocyst interact synergistically in ciliogenesis. *Mol Biol Cell*, 2016, 27: 308-20
- [57] Hwang SH, Somatilaka BN, Badgandi H, et al. *Tulp3* regulates renal cystogenesis by trafficking of cystoproteins to cilia. *Curr Biol*, 2019, 9: 790-802
- [58] Devane J, Ott E, Olinger EG, et al. Progressive liver, kidney, and heart degeneration in children and adults

- affected by *TULP3* mutations. *Am J Hum Genet*, 2022, 109: 928-43
- [59] Khamirani HJ, Palicharla VR, Dastgheib SA, et al. A pathogenic variant of *TULP3* causes renal and hepatic fibrocystic disease. *Front Genet*, 2022, 13: 1021037
- [60] Li QZ, Wang CY, Shi JD, et al. Molecular cloning and characterization of the mouse and human *TUSP* gene, a novel member of the Tubby superfamily. *Gene*, 2001, 273: 275-84
- [61] Allen HL. Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height. *Nature*, 2010, 467: 832-8
- [62] Wu D, Chen Y, Chen Q, et al. Clinical presentation and genetic profiles of Chinese patients with velocardiofacial syndrome in a large referral centre. *J Genet*, 2019, 98: 42
- [63] Shen X, He Y, Ge C, et al. Role of circRNA in pathogenesis of Alzheimer's disease. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2022, 47: 960-6
- [64] Wu L, Xiong Li, Li J, et al. Circ-Tulp4 promotes β -cell adaptation to lipotoxicity by regulating *soat1* expression. *J Mol Endocrinol*, 2020, 65: 149-61
- [65] Yuan P, Rao W, Lin Z, et al. Genomic analyses reveal *SCN7A* is associated with the prognosis of esophageal squamous cell carcinoma. *Esophagus*, 2022, 19: 303-15
- [66] Mullin BH, Tickner J, Zhu K, et al. Characterisation of genetic regulatory effects for osteoporosis risk variants in human osteoclasts. *Genome Biol*, 2020, 21: 80