

初级纤毛在骨组织力学信号传导中的作用

关俊杰¹, 汪 泱², 张长青¹

(1. 上海交通大学附属第六人民医院 骨科, 上海 200233; 2. 上海市第六人民医院四肢显微外科研究所 上海 200233)

摘要: 骨组织不断接受力学刺激并保持骨形成和骨吸收的动态平衡。目前,人们仍不清楚骨组织如何感知力学刺激。越来越多的研究表明初级纤毛可能是骨组织力学刺激感受器,并将细胞外的力学刺激信号转化为细胞内的生化信息,最终骨组织实现其结构的重塑。在此,本文将对初级纤毛研究现状进行综述,并预测初级纤毛未来的研究趋势,为利用初级纤毛来防治骨质疏松症打下基础。

关键词: 力学刺激; 初级纤毛; 力学传递; 生物力学

中图分类号: R 318.01 **文献标志码:** A

The role of primary cilium in bone tissue mechanotransduction

GUAN Jun-jie¹, WANG Yang², ZHANG Chang-qing¹ (1. Department of Orthopedics, Shanghai 6th People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 2. Institute of Limbs Microsurgery, Shanghai 6th People's Hospital, Shanghai 200233, China)

Abstract: Bone tissues constantly receive the mechanical stimulation and maintain the dynamic balance of bone formation and resorption. Currently, the mechanism of how bone tissues sense the mechanical stimulation is still unknown. An increasing number of studies have shown that primary cilium may be the mechanical sensor of bone tissues. The primary cilium maybe transfer the extracellular mechanical signals into intracellular biochemical message through them, and the mechanical stimulation received by bone tissues can regulate bone remodeling finally. This article reviews the current researches on primary cilium, predicts the research tendency and tries to lay some foundation for the use of primary cilium to prevent and treat osteoporosis.

Key words: Mechanical stimulation; Primary cilium; Mechanotransduction; Biomechanics

早在1892年Wolff就提出力学刺激能促进骨形成。在力学刺激下,骨吸收和骨形成保持动态平衡;另一方面,由于制动、瘫痪和航天飞行等力学刺激缺乏可造成骨量流失。骨组织如何感知力学刺激并如何将这种信号传递到细胞内仍不清楚,前期的研究表明离子通道、整合素、连接蛋白及细胞骨架可能参与到骨组织的力学刺激信号传递中^[1-4],但这些理论仍未获得广泛的认可。随着力学生物学的发展,现在人们已经认识到初级纤毛可能在力学刺激信号传导中扮演了重要的作用。

初级纤毛对人体组织结构的发育和维护起了重

要的作用,其功能的缺失将引起人类多个系统疾病,例如多囊肾、Bardet-Biedl综合症、骨骼结构异常等,有研究者将这些疾病统称为“纤毛病”^[5]。1997年有报道称采用液体灌注肾脏上皮时发现初级纤毛能发生弯曲,后续的研究发现初级纤毛能偶联胞内的信号分子并介导细胞内的级联发应^[6-7]。Pazour等^[8]证实纤毛相关蛋白IFT突变能导致多囊肾,但是其具体致病机制仍不清楚;现已证明流体剪切力通过刺激初级纤毛进而调控细胞的增殖和代谢,而初级纤毛功能的缺失导致肾脏上皮细胞过度增殖,最终形成多发的囊肿。血管腔内流动的血液同样能

刺激内皮细胞上的初级纤毛,纤毛通过激活胞内的偶联蛋白并调节血管一氧化氮(NO)的产生和某些基因的表达,进而调节血管舒缩状态的改变^[9]。骨细胞和成骨细胞表面也存在初级纤毛,但其生理功能一直没有引起人们的重视,直到近10年对初级纤毛的研究逐渐增多,才逐步认识到初级纤毛在骨骼肌肉组织发育、代谢和信息传递中扮演了重要的作用。本文将重点阐述初级纤毛在骨组织机械信号传递中的功能,为进一步研究其作用和利用初级纤毛治疗某些骨骼肌肉系统疾病打下基础。

1 初级纤毛的一般特性

纤毛是由微管构成的细胞器,几乎存在于所有的真核细胞,主要参与细胞运动、信息传递等过程。几乎所有纤毛组装成都是在细胞内纤毛转运体(intraflagellar transport, IFT)中完成,IFT突变会导致一系列疾病的发生^[10]。纤毛的直径大约为 $0.25\ \mu\text{m}$,长度从 $2\sim 10\ \mu\text{m}$ 不等^[11-12],主要有3个部分构成:中央轴丝、围绕它的质膜和一些细胞质,其中轴丝从纤毛的底部基粒直达顶端,在基粒底部中央轴丝聚集成圆锥形结构,深入到细胞质中。根据中心是否含有2根微管,可将纤毛分为运动纤毛和初级纤毛(见图1)。初级纤毛外周有9组微丝结构,中心不含2根微管结构;运动纤毛不但外周有9组微丝,而且其中心有2根微管结构。运动纤毛主要参与细胞的运动,例如精子的尾端含有大量的运动纤毛,对其完成受精过程特别重要。人们对初级纤毛的功能认识不多,传统的观点一直认为初级纤毛是一种退化的细胞器,最近的研究显示初级纤毛可能在多个组织的力学信号传导中扮演了重要的作用^[13]。初级纤毛的功能依赖其独特的结构:从中心体发出的9条微丝构成的“头发样”轴丝,在外界力学刺激特别是流体剪切力的作用下轴丝发生弯曲,受刺激的轴丝偶联兴奋细胞浆某些特殊的蛋白,这些偶联结构大多是受体蛋白、离子通道和效应蛋白,进而迅速将胞外信号传递到细胞内并使下游分子产生级联反应,最终完成将细胞外的力学信号转化为细胞内的生物化学信号的传递(见图2)^[14]。初级纤毛不但对流体剪切力敏感,也能感知压力、接触及振动等多种形式的力学刺激^[15]。初级纤毛对力学信号的传递有完善的负反馈调节机制,当细胞感受到外界力学信号的刺激时,细胞内的 Ca^{2+} 和cAMP的浓度增高,使IFT合成初级纤毛的速度增加,初级

纤毛的长度变长,而变长的初级纤毛能抑制细胞对流体剪切力做出进一步的反应,从而使初级纤毛的合成减慢或者终止,可见初级纤毛通过改变长度可以调节细胞对外界力学刺激的敏感度^[16]。目前仍不清楚初级纤毛是否与某些骨骼系统先天性和退行性疾病相关,需要进一步的研究来探索两者是否存在关联。

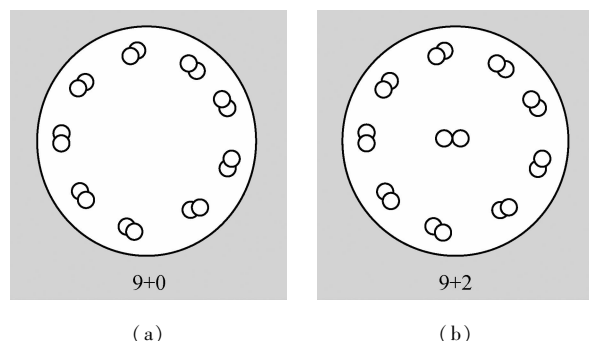


图1 初级纤毛(a)与运动纤毛(b)横切面示意图

Fig.1 Schematic of the cross-section for primary cilium (a) and movement cilium (b)

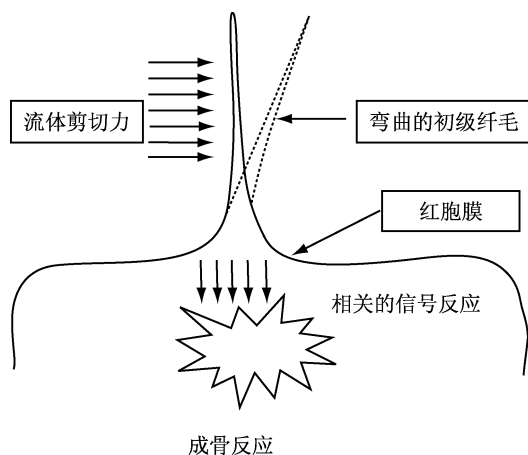


图2 流体剪切力作用于初级纤毛后的示意图

Fig.2 Schematic of fluid shear stress acting on primary cilium

2 骨组织细胞与初级纤毛

骨组织对力学刺激极其敏感,采用简单的力学刺激干预骨质疏松的发生,不但具有无创和简单易行的优点,还能节约大量的医疗支出,已经成为力学生物学在骨骼肌肉组织应用的研究热点。Hu等^[17]利用尾吊制作SD大鼠骨质疏松模型,进而通过周期性动态流体刺激来改变SD大鼠胫骨髓内压,mi-cro-CT检测骨显微组织结构显示刺激后尾吊大鼠的

骨骼质量明显优于单纯尾吊组,从该研究可以预测力学刺激在骨质疏松领域有广泛的应用前景。Price等^[18]给 C57BL/6L 大鼠胫骨加载一个动态负载,并通过荧光示踪技术观察到力学刺激促进骨组织的腔隙-小管系统内液体的流动,该实验证实腔隙-小管可将宏观的力学信号转化为细胞水平的腔液流动^[18]。负重可以导致腔隙-小管系统内的液体发生流动,骨细胞和成骨细胞上的初级纤毛在液体流动产生的流体剪切力的作用下发生弯曲,进而通过细胞内的偶联蛋白将力学刺激信号传递到细胞内,最终影响细胞的代谢和活性^[18-19]。在外界力学刺激的作用下,Zhang等^[21]应用短时聚焦声辐射力来刺激 MC3T3 细胞系,发现该刺激能使 MC3T3 细胞系上的纤毛发生弯曲,弯曲的纤毛进而参与到细胞对短时聚焦声辐射力的传递中。

2.1 骨细胞与初级纤毛

骨细胞约占所有骨组织细胞的 95%,远高于成骨细胞和破骨细胞所占的比例。长期以来,人们认为骨细胞是静止期细胞,仅组成骨组织的基本结构,但随着人们对骨细胞研究的逐渐增多,骨细胞的结构和功能逐步被了解。骨细胞通过腔隙-微管结构形成大量的网状连接;骨细胞庞大的数量和完善的腔隙-微管结构,使其特别适合作为力学感受器:不但能感受力学刺激,还能迅速将刺激传递到相邻细胞。目前越来越多的研究显示骨细胞在骨代谢中发挥了极其重要的作用,骨细胞能感知外界力学刺激,并且能分泌一些生物活性因子来调节成骨细胞、破骨细胞和骨前体细胞的功能,可见骨细胞处在骨组织代谢调控的中心环节^[21-23]。

最近有研究提示,细胞膜上初级纤毛可能在骨细胞的力学信号传递中发挥重要的作用。研究人员将流体剪切力作用于骨细胞,过一段时间发现细胞内的 cAMP 含量下降而 COX-2 表达量增加,同样的力学刺激作用于初级纤毛缺失的骨细胞,发现该作用消失,该实验证明流体剪切力通过初级纤毛来改变骨细胞某些基因的表达。Hoey等^[21]发现,力学刺激骨细胞后,骨细胞能通过旁分泌的方式分泌一些可溶性因子,这些因子可以增强骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的成骨能力,从而实现骨细胞与 BMSC 之间的“对话”,使组织和机体能更好的对外界刺激做出反应。OPG/RANKL 系统是调节骨形成与骨吸收的重要信号通路,力学刺激骨细胞时 OPG/RANKL 比值增高,

促进骨形成并抑制骨吸收,去除初级纤毛后再给予骨细胞同样大小的力学刺激,OPG/RANKL 比值无明显变化,提示初级纤毛可调节 OPG/RANKL 比值,最终抑制骨吸收^[13]。

2.2 成骨细胞与初级纤毛

成骨细胞起源于骨髓间充质干细胞,其主要负责骨基质的合成、分泌和矿化,是骨形成的主要功能细胞。生理情况下骨组织不断地进行着重塑,骨重塑的过程首先是破骨细胞贴附在旧骨区域,分泌酶消化骨基质,形成骨陷窝;然后,成骨细胞移行至被吸收部位,合成并分泌骨基质,骨基质再经矿化而形成新生骨,由此可见成骨细胞对骨形成起了非常重要的作用。

流体剪切力能显著促进成骨细胞成骨基因的表达^[24],而 Malone等^[3,13]证实了初级纤毛参与了该过程。他们首先将一定大小的流体剪切力作用于成骨细胞,1 h 后骨桥素(osteopontin, OPN)基因表达量增加了 3 倍,采用水合氯醛或者 siRNA 阻断初级纤毛的生成后,成骨细胞对流体剪切力的刺激无明显反应。初级纤毛还参与了成骨细胞分化成熟的调控,Xiao等^[25]将纤毛相关的 polycystin-1 (Pkd1) 基因敲除,结果发现基因敲除的小鼠成骨细胞分化障碍,骨骼发育异常,该结果提示纤毛及其附属结构对骨骼的发育和生成起了重要的调节作用。有研究表明成骨细胞的凋亡参与了骨质疏松和激素性骨坏死的发生,体外培养 SD 大鼠的成骨细胞,并诱导其凋亡,然后在接受一定大小的张应力,与不加载张应力的比较发现力学刺激能降低成骨细胞的凋亡,力学刺激如何干预成骨细胞的凋亡仍不清楚,初级纤毛是否参与了该过程仍有待进一步研究。

2.3 骨髓间充质细胞与初级纤毛

BMSCs 是从骨髓中分离出的具有自我更新及多向分化潜能的组织干细胞。由于其来源广泛,易于分离培养,并且较强的分化潜能,受到了学者们的青睐^[26]。BMSCs 在骨组织的再生和修复领域具有广泛的应用前景,组织工程骨为解决大段骨缺损的难题提供了新的方案,但如何调控 BMSCs 生长并成骨分化仍需进一步研究。生物反应器能为 BMSCs 的生长提供力学刺激环境,这种模拟体内细胞生长微环境的方法为人们提供了新的研究思路^[27],但力学刺激对 BMSCs 的增殖、分化和成骨的影响仍不清楚,如何利用力学因素模拟体内的力学刺激环境,进而获得成分及性能更加优良的组织工程骨是一个重

要的研究热点^[28]。

力学刺激能促进 BMSCs 成骨分化,且与成骨诱导剂具有协同作用^[29]。给大鼠 BMSCs 持续牵张应力后,与空白对照组相比,加力组细胞形成更均一,成骨标志物如碱性磷酸酶、II 型胶原酶、核心结合因子的表达量均上调,但张应力可抑制 BMSCs 的增殖活性^[30]。初级纤毛在成骨细胞和骨细胞中的作用已经得到了人们广泛的认识,但尚不清楚 BMSCs 是否也存在有功能的初级纤毛。Tummala 等^[31]用初级纤毛荧光标记物抗乙酰化的 α -微管蛋白抗体来作用于 BMSCs 细胞,发现超过 90% 细胞都有初级纤毛从细胞核延伸出来,采用 si-RNA 干扰初级纤毛的合成后,几乎没有细胞纤毛染色呈阳性;同时他们也研究了纤毛对于 BMSC 向骨、软骨、脂肪分化的影响,抑制 BMSCs 的初级纤毛后, BMSCs 贴壁能力明显下降,并且成骨潜能和成软骨潜能都大大下降,由此推测初级纤毛在 BMSCs 成骨和成软骨中发挥了重要的作用,但初级纤毛如何参与到这个过程仍不是很清楚。Hoey 等^[32]探究了初级纤毛在 BMSCs 力学信号传导中所扮演的作用,在 1 Pa 的流体剪切力作用下, BMSCs 成骨相关的基因 Cox-2 和 BMP-2 表达明显增加,采用 siRNA 干扰初级纤毛合成后, Cox-2 和 BMP-2 表达无明显改变,但是 BMSCs 增殖速度明显增快。初级纤毛对 BMSCs 增殖和分化都有显著的作用,但其具体的作用机制仍有待于进一步研究。

2.4 其他细胞与初级纤毛

初级纤毛不但存在于成骨细胞、骨细胞、BMSCs,在软骨生长板、肌腱、韧带、半月板甚至椎间盘等组织都能检测到^[33]。软骨细胞含有大量的纤毛,超微结构发现这些纤毛与胶原纤维和蛋白多糖之间相互交错,现有的研究资料表明,初级纤毛对软骨细胞的增殖、分化都起了重要的作用^[34]。

此外有研究表明初级纤毛通过影响中心粒的功能也参与到对细胞周期的调控中,中心粒对人类细胞的有丝分裂非常重要,中心粒终末端直接与初级纤毛相连,并为初级纤毛轴丝的合成提供模板。Pugacheva 等^[35]发现,中心粒在某些情况下能分泌某些蛋白质,这些蛋白质能使中心粒与初级纤毛分离,分离后的中心粒能形成纺锤体,从而将复制完成的姐妹染色单体牵拉到细胞两级,完成细胞的有丝分裂过程。目前这方面的研究较少,仍需进一步探究初级纤毛与有丝分裂的关系。

3 结语

初级纤毛作为肾脏上皮细胞和血管内皮细胞中的力学刺激信号的感受器已得到广泛认可,人们也逐步认识到初级纤毛在骨组织的力学刺激传导中的作用。初级纤毛横跨细胞膜,不但直接与外部环境相接触,并深入细胞浆内。虽然初级纤毛普遍存在于体内各种组织和细胞,但初级纤毛的合成及代谢过程仍不是很清楚,初级纤毛具体的作用和生理功能仍需进一步的研究。采用敲除相关基因的模式动物为人类研究某些基因功能提供了新的方法,为研究初级纤毛在发育和代谢中的作用提供了新的方法。由于初级纤毛在调节骨组织的代谢中发挥了重要的作用,显示出广泛的应用前景:在骨组织工程领域可以增强干细胞的增殖和分化能力;同时开发针对初级纤毛作用通路的药物促进骨形成并抑制骨吸收,从而干预骨质疏松症的发生。尽管近 10 年来随着有关初级纤毛的研究不断展开,人们对初级纤毛的结构及功能有了初步认识,但仍需进一步研究揭示初级纤毛在细胞内的合成、代谢及下游作用分子机制。

参考文献:

- [1] Litzenberger J, Kim JB, Tummala P, et al. Integrins mediate mechanosensitive signaling pathways in osteocytes [J]. *Calcified Tissue Int*, 2010, 86(4): 325-332.
- [2] Saunders MM, You J, Zhou Z, et al. Fluid flow-induced prostaglandin E2 response of osteoblastic ROS 17/2.8 cells is gap junction-mediated and independent of cytosolic calcium [J]. *Bone*, 2003, 32(4): 350-346.
- [3] Malone AM, Batra NN, Shivaram G, et al. The role of actin cytoskeleton in oscillatory fluid flow-induced signaling in MC3T3-E1 osteoblasts [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(5): C1830-1836.
- [4] 季葆华. 对细胞与分子生物力学中一些挑战性问题的思考 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(3): 201-204.
Ji BH. Remarks on some challenging problems in cellular and molecular biomechanics [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(3): 201-204.
- [5] Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies [J]. *New Engl J Med*, 2011, 364(16): 1533-1543.
- [6] Schwartz EA, Leonard ML, Bizios R, et al. Analysis and modeling of the primary cilium bending response to fluid shear [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272(1 Pt 2): F132-138.
- [7] Rydholm S, Zwart G, Kowalewski JM, et al. Mechanical properties of primary cilia regulate the response to fluid flow [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(5): F1096-

- 1102.
- [8] Pazour GJ, Dickert BL, Vucica Y, *et al.* Chlamydomonas IFT88 and its mouse homologue, polycystic kidney disease gene *tg737*, are required for assembly of cilia and flagella [J]. *J Cell Biol*, 2000, 151(3): 709-718.
- [9] Egorova AD, Khedoe PPSJ, Goumans MJTH, *et al.* Lack of primary cilia primes shear-induced endothelial-to-mesenchymal transition [J]. *Circ Res*, 2011, 108(9): 1093-101.
- [10] Mizuno N, Taschner M, Engel BD, *et al.* Structural studies of ciliary components [J]. *J Mol Biol*, 2012, 422(2): 163-180.
- [11] Pazour GJ, Witman GB. The vertebrate primary cilium is a sensory organelle [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15(1): 105-110.
- [12] Yokoyama T. Motor or sensor: A new aspect of primary cilia function [J]. *Anat Sci Int*, 2004, 79(2): 47-54.
- [13] Malone AM, Anderson CT, Tummala P, *et al.* Primary cilia mediate mechanosensing in bone cells by a calcium-independent mechanism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(33): 13325-13330.
- [14] Gardner K, Arnoczky SP, Lavagnino M. Effect of in vitro stress-deprivation and cyclic loading on the length of tendon cell cilia in situ [J]. *J Orthop Res*, 2011, 29(4): 582-587.
- [15] Besschetnova TY, Kolpakova-Hart E, Guan Y, *et al.* Identification of signaling pathways regulating primary cilium length and flow-mediated adaptation [J]. *Curr Biol*, 2010, 20(2): 182-187.
- [16] Besschetnova TY, Kolpakova-Hart E, Guan Y, *et al.* Identification of signaling pathways regulating primary cilium length and flow-mediated adaptation [J]. *Curr Biol*, 2010, 20(2): 182-187.
- [17] Hu M, Cheng J, Qin YX. Dynamic hydraulic flow stimulation on mitigation of trabecular bone loss in a rat functional disuse model [J]. *Bone*, 2012, 51(4): 819-825.
- [18] Price C, Zhou X, Li W, *et al.* Real-time measurement of solute transport within the lacunar-canalicular system of mechanically loaded bone: Direct evidence for load-induced fluid flow [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2): 277-285.
- [19] Bonewald LF. The amazing osteocyte [J]. *J Bone Miner Res*, 2011, 26(2): 229-238.
- [20] Zhang S, Cheng J, Qin YX. Mechanobiological modulation of cytoskeleton and calcium influx in osteoblastic cells by short-term focused acoustic radiation force [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e38343.
- [21] Hoey DA, Kelly DJ, Jacobs CR. A role for the primary cilium in paracrine signaling between mechanically stimulated osteocytes and mesenchymal stem cells [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2011, 412(1): 182-187.
- [22] You L, Temiyasathit S, Lee P, *et al.* Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading [J]. *Bone*, 2008, 42(1): 172-179.
- [23] Taylor AF, Saunders MM, Shingle DL, *et al.* Mechanically stimulated osteocytes regulate osteoblastic activity via gap junctions [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1): C545-552.
- [24] 林福春, 张兵兵, 辛娟, 等. 力生长因子 E 肽与应力刺激对成骨细胞基因表达的影响 [J]. *医用生物力学*, 2012, 27(1): 65-71.
- Lin FC, Zhang BB, Xin J, *et al.* Effect of MGF-Ct24E and mechanical stimulation on gene expression of osteoblasts [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(1): 65-71.
- [25] Xiao ZS, Quarles LD. Role of the polycyctin-primary cilia complex in bone development and mechanosensing [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1192(1): 410-421.
- [26] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, *et al.* Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells [J]. *Science*, 1999, 284(5411): 143-137.
- [27] Haasper C, Zeichen J, Meister R, *et al.* Tissue engineering of osteochondral constructs in vitro using bioreactors [J]. *Injury*, 2008, 39(Suppl 1): S66-76.
- [28] Mauney JR, Sjostrom S, Blumberg J, *et al.* Mechanical stimulation promotes osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells on 3-D partially demineralized bone scaffolds in vitro [J]. *Calcif Tissue Int*, 2004, 74(5): 458-468.
- [29] 何学令, 姚晓玲, 冯贤, 等. 力学刺激和成骨化学诱导剂对大鼠骨髓间充质干细胞成骨分化能力的影响 [J]. *医用生物力学*, 2011, 26(2): 116-120.
- He XL, Yao XL, Feng X, *et al.* Effects from mechanical stimulation and osteogenic chemical inductor on osteoblastic differentiation of rat bone mesenchymal stem cells [J]. *J Med Biomech*, 2011, 26(2): 116-120.
- [30] 张鹏, 江凌勇, 吴玉琼, 等. 持续张应力对骨髓基质干细胞增殖及骨向分化的影响 [J]. *医用生物力学*, 2012, 27(2): 239-244.
- Zhang P, Jiang LY, Wu YQ, *et al.* Effect of continuous strain on proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow stromal cells [J]. *J Med Biomech*, 2012, 27(2): 239-244.
- [31] Tummala P, Arnsdorf EJ, Jacobs CR. The role of primary cilia in mesenchymal stem cell differentiation: A pivotal switch in guiding lineage commitment [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2010, 3(3): 207-212.
- [32] Li YJ, Batra NN, You L, *et al.* Oscillatory fluid flow affects human marrow stromal cell proliferation and differentiation [J]. *J Orthop Res*, 2004, 22(6): 1283-1289.
- [33] Donnelly E, Williams R, Farnum C. The primary cilium of connective tissue cells: Imaging by multiphoton microscopy [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2008, 291(9): 1062-1073.
- [34] Song B, Haycraft CJ, Seo H-s, *et al.* Development of the post-natal growth plate requires intraflagellar transport proteins [J]. *Dev Biol*, 2007, 305(1): 202-216.
- [35] Pugacheva EN, Jablonski SA, Hartman TR, *et al.* HEF1-dependent Aurora A activation induces disassembly of the primary cilium [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1351-1363.