



Kinesin-2 家族在模式生物中的功能研究进展

苗珊珊, 杨匡, 赵呈天*

(中国海洋大学海洋生物多样性与进化研究所, 山东 青岛 266003)

【摘要】 Kinesin-2 蛋白是 Kinesin 超级蛋白家族的一个亚家族, 成员包括 KIF3A, KIF3B, KIF3C 以及 KIF17。作为分子马达蛋白, Kinesin-2 家族成员参与了细胞内多种蛋白复合体及囊泡的运输, 对细胞行使各种生物学功能非常重要。近年来发现 Kinesin-2 在纤毛内物质运输方面发挥重要作用, 其功能缺陷可导致纤毛发育异常, 进而影响组织器官的发育, 并最终导致多种纤毛疾病的形成。本综述将对近期 Kinesin-2 的研究进展进行介绍, 将着重介绍 kinesin-2 家族成员在模式生物研究中的新进展。

【关键词】 Kinesin-2; 模式生物; 纤毛; 斑马鱼

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015) 05-0517-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2015.05.015

Research progress on the function of kinesin-2 family proteins in model organisms

MIAO Shan-shan, YANG Kuang, ZHAO Cheng-tian

(Institute of Evolution & Marine Biodiversity, Ocean University of China, Qingdao, Shandong 266003, China)

【Abstract】 Kinesin-2 family proteins, including KIF3A, KIF3B, KIF3C and KIF17, are members of the kinesin superfamily motor proteins, which transport various proteins and vesicles in the cell and play diverse biological functions. Recently, studies on members of kinesin-2 family proteins suggest that they play fundamental roles during ciliary transport, whose defects can lead to abnormal cilia development, the major cause of human ciliopathies. In this review, we will summarize the functions of this motor protein family during ciliogenesis and focus mainly on their roles in the development of model organisms.

【Key words】 Kinesin-2; Model organisms; Cilia; Zebrafish

Kinesin 驱动蛋白是生物体内参与物质运输的一类重要分子马达蛋白, 该蛋白可利用 ATP 水解所释放的能量驱动自身及所携带的货物分子沿着微管做连续运动, 进而为膜细胞器、蛋白复合体及 mRNA 等的运输提供动力。目前已发现超过 45 种 kinesin 蛋白, 根据其结构特征可分为 15 个 kinesin 亚家族, 其中 kinesin-2 亚家族是目前已知的参与纤毛内物质运输的主要动力蛋白^[1]。

纤毛存在于绝大多数细胞中, 由细胞膜表面突起而形成, 其结构相对保守, 由 9 个微管二聚体形成

的轴丝构成了纤毛的主体支撑结构。根据其结构及运动特征, 纤毛可分为运动纤毛和原生纤毛(不动纤毛)两种, 其中运动纤毛微管具有动力臂结构, 可进行有规则的摆动从而为细胞的运动或表面的液体流动提供动力, 而不动纤毛微管不具有动力臂, 通常不能自主进行摆动, 近年来发现不动纤毛与细胞的多种生理活动密切相关, 参与调控多种重要的信号通路, 包括 Wnt, Hedgehog 等^[2, 3]。对纤毛重要性的认识来源于近年来对纤毛发育缺陷相关遗传疾病的研究, 纤毛缺陷可导致内脏反转, 多指(趾), 视

【基金项目】 国家自然科学基金项目(31372274, 81301718)。

【作者简介】 苗珊珊(1990-), 在读硕士, 研究方向: 胚胎发育。Email: miaoshan777@126.com

【通讯作者】 赵呈天, 教授, 研究方向: 胚胎发育。E-mail: chengtian_zhao@ouc.edu.cn

觉、嗅觉及听觉的减退,多囊肾,不孕不育等多种临床疾病,一些严重的纤毛疾病(如 Meckel-Gruber 综合症)可导致胎儿发育的畸形^[4, 5]。因此,认识纤毛发育的分子机制成为近期的一个热点研究领域。

纤毛内蛋白运输机理的研究是纤毛相关疾病研究的一个核心问题,目前发现纤毛疾病多由纤毛内的重要功能蛋白的运输缺陷所导致,如跨膜蛋白 PKD1 和 PKD2 的运输缺陷导致多囊肾的形成,视蛋白 opsin 的运输缺陷导致色素性视网膜变性等^[5]。作为纤毛内运输的主要马达蛋白,对 kinesin-2 蛋白家族的研究是近期的一个研究重点,包括对其结构,功能及运输机理的研究等。目前发现,kinesin-2 蛋白的作用非常广泛,除了在纤毛内发挥运输功能之外,也同时在神经轴突内的运输,有丝分裂,细胞粘连及极性,RNA 运输等多个方面发挥功能^[6],鉴于篇幅的限制,本综述将无法在这些方面一一展开,将着重介绍 kinesin-2 成员在几种重要的模式生物发育中的重要功能。

1 Kinesin-2 家族成员介绍,结构特征

Kinesin-2 家族成员主要包括 KIF3A, KIF3B, KIF3C 及 KIF17,该家族成员在不同物种中的命名有些差异(表 1)。Kinesin-2 家族蛋白的共同结构特征为:具有结合微管能力的马达结构域均位于蛋白的 N 端,C 端具有货物蛋白的结合特性,而中间部分含有 Coiled-Coil 蛋白结构域以利于蛋白二聚化的形成。其中 KIF3A 可与 KIF3B(或 KIF3C)相互结合,同时其末端可与货物结合蛋白 KAP3 相互作用,形成 Kinesin-II 异源三聚体参与货物运输。KIF17 自身可以二聚化参与货物的运输^[6]。但是这些运输方式并不是绝对的,比如细胞质蛋白 RNF33 的运输依赖于 KIF3A/KIF3B 二聚体的存在,但并不需要 KAP3^[7]。此外,KIF3C 除与 KIF3A 结合外,也有独立于 KIF3A 运输之外的功能^[8],这些结果表明 Kinesin-2 蛋白家族功能及运输形式的多样性。

表 1 Kinesin-2 蛋白成员在不同模式生物中的名称

Tab.1 Members of kinesin-2 family proteins in different model organisms

模式生物 Model organisms	Kinesin-II 异源三聚体 (Heterotrimeric Kinesin II) (KIF3A/KIF3B/KAP3 或 KIF3A/KIF3C/KAP3)				KIF17 同源二聚体 (Homodimeric Kinesin)
人 Human	KIF3A	KIF3B	KIF3C	KAP3	KIF17
衣藻 Chlamydomonas	FLA10	FLA8	NA	FLA3	NA
线虫 Caenorhabditis elegans	KLP20	KLP11	NA	KAP1	OSM-3
果蝇 Drosophila	KLP64D	KLP68D	NA	KAP	NA
海胆 Sea urchin	KRP85	KRP95	NA	KAP	NA
非洲爪蟾 Xenopus	XKLP3A	XKLP3B	KIF3C	KAP3	KIF17
斑马鱼及其他脊椎动物 Zebrafish and other vertebrate	Kif3a	Kif3b	Kif3c	Kap3	Kif17

注: NA 表示在该物种中不存在或未发现(报导)
Note. NA, Not discovered or reported.

2 模式生物中 Kinesin-2 研究进展

2.1 衣藻—Kinesin-2 功能研究的最早模型

纤毛是 kinesin-2 最主要的运输场所,而这种运输是通过一种叫 IFT(intraflagellar transport)的蛋白复合体来完成的。利用微分干涉显微技术,Kozminski 等^[9]首先在衣藻的纤毛(鞭毛)中观测到了 IFT 的存在。对 IFT 运输复合体的研究主要是在衣藻上完成的,目前发现 IFT 复合体由超过 20 种 IFT 蛋白

构成,其中包括由 6 个蛋白组成的 IFT-A 亚基和约 14 个蛋白组成的 IFT-B 亚基^[10, 11]。IFT 蛋白复合体对纤毛内一些重要的结构蛋白(如 tubulin)的运输是必需的,而这种运输所需要的动力主要来自于 kinesin-2 蛋白。目前,衣藻中并没有发现类 KIF17 同源二聚体的存在,kinesin-II 异源三聚体是衣藻鞭毛中主要的运输复合体。衣藻 fla10 温度敏感型突变体在正常温度(22 度)可维持鞭毛正常的功能,在温度转变成 32 度时,随着 FLA10 蛋白的缺失,IFT

运输逐渐停止,衣藻鞭毛开始分解,并被重吸收至胞体内,而且,衣藻细胞无法产生新的鞭毛,说明 kinesin-2 复合体对于衣藻鞭毛的形成是必需的^[12, 13]。衣藻 kinesin-2 不仅对鞭毛的形成及维持至关重要,在配子之间的结合过程中也发挥关键作用^[14]。最近,在对衣藻 kinesin-2 蛋白 FLA8 的研究中,清华大学的 Liang 等^[15]发现一个保守的丝氨酸(S663)磷酸化位点,该位点的磷酸化与否可调控 kinesin-2 与 IFT 蛋白的结合,进而调节 IFT 蛋白在鞭毛内的运输。

2.2 线虫—Kinesin-2 机制研究的奠基模型

对 kinesin-2 运输机理的研究最重要的贡献来自于对线虫嗅觉纤毛的研究。依据微管排列结构的差异,线虫嗅觉神经元的纤毛可分为近端区和远端区,其中近端区纤毛由 9 对微管二聚体组成,远端区由 9 支微管单体组成。在缺失 kinesin-II 的突变体中,线虫嗅觉神经元 ASH/ASI 纤毛的轴丝结构正常,而在缺失 Osm-3 的突变体中,该纤毛轴丝的远端区不能形成^[16],在同时缺失 kinesin-II 和 Osm-3 的突变体中,IFT 停止运输,纤毛轴丝完全缺失^[17, 18]。Snow 等^[18]设计了一系列精细的实验,利用荧光标记 IFT 蛋白,并对其在不同突变体内的运输进行活体观测,发现在线虫纤毛近端区 kinesin-II 异源复合体和 Osm-3 同源复合体协同参与物质运输,而在远端区则是 Osm-3 独自进行蛋白运输。kinesin-II 与 Osm-3 的运输速度也存在差异,荧光标记 IFT 的实验表明 kinesin-II 运输 IFT 的速度在 $0.4 - 0.5 \mu\text{m/s}$,而 Osm-3 的运输速度相对较快,约 $1.1 - 1.3 \mu\text{m/s}$,在 ASH/ASI 纤毛的近端区,kinesin-II 与 Osm-3 同时运输货物蛋白,运输速度处于两者单独运输的速度之间^[18]。进一步研究发现,BBS 蛋白 BBS-7 和 BBS-8 在运输中起着稳定 IFT 蛋白复合体的作用^[19]。当然,这种 kinesin-2 成员之间的协同运输机制并不是唯一的,在线虫的 AWB 神经元纤毛中,kinesin-II 和 Osm-3 具有相对独立的运输机制^[20, 21]。对 IFT 蛋白复合体所运输的货物蛋白到底是什么,一直都缺乏一些直接的证据。Hao 等^[22]筛选到了一批缺失 ASH/ASI 纤毛远端区的线虫突变体,并通过实验给出了令人信服的证据,证明纤毛轴丝的基本结构单位—tubulin,通过 IFT 蛋白复合体来运输。

2.3 斑马鱼—脊椎动物的理想模型

作为脊椎动物模型,斑马鱼在研究 kinesin-2 及

纤毛的发育机制方面具有独特的优势。斑马鱼具有人类多数的器官,纤毛结构与功能与人类类似,可以模拟纤毛缺陷所引起的多囊肾,视网膜凋亡,左右不对称缺陷,脑积水等多种疾病,是理想的研究人类纤毛疾病的模式生物。

在斑马鱼上,对 kinesin-2 蛋白功能的研究主要是通过突变体分析,目前我们及其他一些实验室已经鉴定出了 kinesin-2 家族的所有斑马鱼突变体。*j203* 是鉴定出的第一个斑马鱼 kinesin-2 突变体,在该突变体中由于 Kif3b 蛋白的突变导致嗅觉神经元、内耳 macula、神经丘(neuromast)以及原肾管处的纤毛缺失,表明 Kif3b 对于这些细胞内的纤毛发育所必需。另一方面,在感光细胞中,Kif3b 的缺失导致视杆细胞的快速凋亡,而视锥细胞则发育滞后,并与后期得到部分恢复,这可能与 Kif3c 的互补功能有关^[23]。类似的,通过注射显性抑制型嵌合质粒抑制 Kif3b 的功能,也可以抑制感光细胞发育^[24]。最近,我们发现在 *kif3b* 突变体中仍有相当一部分纤毛存在,包括神经系统中绝大多数神经细胞的纤毛以及内耳 crista 的纤毛等,这可能与 Kif3b 与 Kif3c 之间存在互补功能有关(未发表数据)。Kif3b 及 Kif3c 均通过 Kif3a 发挥运输功能,理论上如果敲除 Kif3a 可以起到同时抑制 Kif3b 及 Kif3c 的作用^[8]。的确,在斑马鱼 *kif3a* 突变体中,所有的纤毛均不能正常形成(未发表数据),同时突变体具有明显的体轴弯曲和多囊肾现象^[25]。

与线虫不同,斑马鱼 *kif17* 突变体未见明显发育异常,且可存活至成体,表明 Kif17 并非斑马鱼发育所必需^[23]。在胚胎发育早期,*kif17* 突变体除嗅觉纤毛发育有细微缺陷外,未见其他纤毛的发育异常,同时对幼鱼及成体感光细胞染色也表明,Kif17 并非感光细胞存活所必需^[23]。有趣的是,通过反义寡核苷酸(morpholino)抑制 Kif17 的实验表明,Kif17 蛋白是感光细胞外节段发育所必需^[26]。突变体与 morpholino 敲降实验的差异可能与 morpholino 的非特异性有关^[27]。但是,最近的研究发现基因敲除和基因敲降并不能完全等同^[28],也可能在 *kif17* 突变体中激活了一些下游的信号通路,导致胚胎发育的缺陷得到补救,而基因敲降并没有引起这些改变。进一步研究 *kif17* 突变体中 kinesin-II 相关基因的表达是否增加,运输机制是否增强将会对认识脊椎动物 kinesin-2 的作用机制有帮助。

2.4 小鼠—纤毛疾病的哺乳动物模型

小鼠是最重要的哺乳动物发育生物学模型,易于从事各种复杂的转基因操作和突变体研究。在小鼠中,对 kinesin-2 家族的研究也比较多。KIF3A 在小鼠中首先被 Kondo 等^[29]发现,之后在对 *Kif3a* 突变的小鼠研究中,Marszalek 等^[30]发现小鼠 *Kif3a* 突变体存在纤毛发育异常及体轴不对称缺陷,胚胎畸形并早期致死。鉴于 KIF3A 在胚胎发育中的重要功能,多个实验室利用条件敲除技术,对 KIF3A 在不同组织内的功能进行了研究,发现 KIF3A 突变与感光细胞凋亡,多囊肾以及骨骼发育缺陷等多种疾病密切相关^[31-35]。上述发育缺陷与 KIF3A 在纤毛内的运输功能密切相关,近来研究发现,KIF3A 也存在一些非纤毛相关的作用机制,如参与调控 Wnt 信号途径,内耳细胞极性^[36, 37]。

相对 KIF3A,对 KIF3B 及 KIF3C 的研究较少。KIF3B 在小鼠中首先被 Yamazaki 等^[38]发现,并证明 KIF3B 与 KIF3A 可以相互结合参与物质运输。之后,Nonaka 等^[39]构建了 *Kif3b* 突变体,证明 KIF3B 是小鼠 Node 处纤毛发生所必须的,其突变将导致 node 纤毛发育异常,进而影响胚胎早期左右不对称的发育。KIF3C 在小鼠中主要在神经系统中表达^[40],对其功能的研究也主要集中在神经系统方面。小鼠 *Kif3c* 突变体可以正常存活,说明 KIF3C 并非小鼠发育所必需的^[41]。近期的研究表明 KIF3C 在调节微管的稳定性方面发挥作用,缺失 KIF3C 的突变体小鼠虽可正常存活,但在神经细胞受到损伤后,其再生功能受到明显抑制^[42]。

小鼠 KIF17 的功能可能与斑马鱼类似,在纤毛发生方面并不具有明显的作用。对 KIF17 的研究主要集中在对其在海马神经元内的功能研究:小鼠 KIF17 可以在海马神经元中参与 NMDA 受体 NR2B 的运输,因此过量表达 KIF17 的转基因小鼠在记忆及行为测试能力方面得到显著增强,而 KIF17 敲除的小鼠虽然可以正常存活,但记忆能力明显降低^[43-46]。

2.5 其他模型生物的研究

相对上述几种模式生物,kinesin-2 在其他模式生物中的研究相对较少,但也有一些重要的发现。比如,kinesin-2 蛋白最早是在海胆细胞中通过抗体纯化出来的^[47]。而在果蝇上的研究表明 KLP64D/KIF3A 的缺失可导致胚胎过早死亡,原因可能与 kinesin-II 在弦音感觉器官(chordotonal organ)的原生

纤毛内的运输功能密切相关^[48, 49]。值得注意的是,果蝇缺失 KLP64D 对精子的发育没有显著影响^[48]。同时,与脊椎动物功能类似,kinesin-II 在果蝇上也参与了对 Wnt 信号通路的调控^[2, 50]。

3 结论及展望

纤毛内蛋白的运输依赖于 kinesin-2 蛋白的存在,对其运输机制的研究对纤毛相关遗传疾病的机理研究和基因治疗具有重要的意义。虽然目前对 kinesin-2 家族在纤毛内的运输功能得到了认同,仍有许多问题需要解决。首先,脊椎动物的纤毛非常多样化,不同组织的纤毛是否具有不同的运输机制?虽然线虫的研究结果表明异源复合体(kinesin-II)和同源复合体(Osm-3)可协同参与纤毛内的运输,但这种运输方式在脊椎动物中是否存在仍不明确。同时,斑马鱼和小鼠中的研究表明 KIF17 与纤毛的形成并无直接的联系,说明脊椎动物纤毛内的运输机制与线虫并不相同。未来对 kinesin-2 家族成员在不同组织纤毛内的运输机理研究将显得非常重要,因为这些研究将对进一步认识纤毛疾病的组织器官特异性提供理论依据;其次,越来越多的实验表明,kinesin-2 成员除了参与纤毛内的运输之外,在细胞极性的形成,有丝分裂过程,黑色素的运输,神经轴突的发育以及 RNA 的运输等多个方面发挥作用,说明 kinesin-2 家族成员的功能非常多样化,这些功能与 kinesin-2 在纤毛内的运输功能是否存在差异,还需要进一步的研究去验证。此外,纤毛内除了 kinesin-2 是否还有其他 kinesin 的存在?目前在纤毛中已经发现 kinesin-3 家族成员 KLP-6 参与了 IFT 的运输,该蛋白是否在脊椎动物纤毛中有类似的机制还不清楚^[21]。同时,一些参与调控微管长度的 kinesin,包括 KIF19A, KIF7 以及 KIF24 等^[51-53],它们是如何与 kinesin-2 蛋白相互协调控制纤毛发育的,也是未来的一个研究方向。

参 考 文 献

- [1] Hirokawa N, Tanaka Y. Kinesin superfamily proteins (KIFs): Various functions and their relevance for important phenomena in life and diseases [J]. Exp Cell Res, 2015, 334(1):16-25.
- [2] Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia [J]. Annual Rev Physiol, 2007, 69:377-400.
- [3] Goetz SC, Anderson KV. The primary cilium: a signalling centre during vertebrate development [J]. Nature Rev Genet, 2010, 11(5):331-344.
- [4] Oh EC, Katsanis N. Cilia in vertebrate development and disease

- [J]. Development, 2012, 139(3):443–448.
- [5] Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies [J]. New Engl J Med, 2011, 364(16):1533–1543.
- [6] Scholey JM. Kinesin-2: a family of heterotrimeric and homodimeric motors with diverse intracellular transport functions [J]. Annu Rev Cell Dev Biol, 2013, 29:443–469.
- [7] Huang CJ, Huang CC, Chang CC. Association of the testis-specific TRIM/RBCC protein RNF33/TRIM60 with the cytoplasmic motor proteins KIF3A and KIF3B [J]. Mol Cellular Biochem, 2012, 360(1–2):121–131.
- [8] Muresan V, Abramson T, Lyass A *et al.* KIF3C and KIF3A form a novel neuronal heteromeric kinesin that associates with membrane vesicles [J]. Mol Biol Cell, 1998, 9(3):637–652.
- [9] Kozminski KG, Johnson KA, Forscher P *et al.* A motility in the eukaryotic flagellum unrelated to flagellar beating [J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 1993, 90(12):5519–5523.
- [10] Cole DG, Snell WJ. Snap shot: Intraflagellar transport [J]. Cell, 2009, 137(4):784–784 e781.
- [11] Taschner M, Bhogaraju S, Lorentzen E. Architecture and function of IFT complex proteins in ciliogenesis [J]. Different Res Biol Diversity, 2012, 83(2):S12–22.
- [12] Kozminski KG, Beech PL, Rosenbaum JL. The Chlamydomonas kinesin-like protein FLA10 is involved in motility associated with the flagellar membrane [J]. J Cell Biol, 1995, 131(6 Pt 1):1517–1527.
- [13] Walther Z, Vashishtha M, Hall JL. The Chlamydomonas FLA10 gene encodes a novel kinesin-homologous protein [J]. J Cell Biol, 1994, 126(1):175–188.
- [14] Pan J, Snell WJ. Kinesin-II is required for flagellar sensory transduction during fertilization in Chlamydomonas [J]. Mol Biol Cell, 2002, 13(4):1417–1426.
- [15] Liang Y, Pang Y, Wu Q *et al.* FLA8/KIF3B phosphorylation regulates kinesin-II interaction with IFT-B to control IFT entry and turnaround [J]. Dev Cell, 2014, 30(5):585–597.
- [16] Perkins LA, Hedgecock EM, Thomson JN *et al.* Mutant sensory cilia in the nematode *Caenorhabditis elegans* [J]. Dev Biol, 1986, 117(2):456–487.
- [17] Pan X, Ou G, Civelekoglu-Scholey G *et al.* Mechanism of transport of IFT particles in *C. elegans* cilia by the concerted action of kinesin-II and OSM-3 motors [J]. J Cell Biol, 2006, 174(7):1035–1045.
- [18] Snow JJ, Ou G, Gunnarson AL *et al.* Two anterograde intraflagellar transport motors cooperate to build sensory cilia on *C. elegans* neurons [J]. Nature Cell Biol, 2004, 6(11):1109–1113.
- [19] Ou G, Blacque OE, Snow JJ *et al.* Functional coordination of intraflagellar transport motors [J]. Nature, 2005, 436(7050):583–587.
- [20] Mukhopadhyay S, Lu Y, Qin H *et al.* Distinct IFT mechanisms contribute to the generation of ciliary structural diversity in *C. elegans* [J]. EMBO J, 2007, 26(12):2966–2980.
- [21] Morsci NS, Barr MM. Kinesin-3 KLP-6 regulates intraflagellar transport in male-specific cilia of *Caenorhabditis elegans* [J]. Curr Biol: CB, 2011, 21(14):1239–1244.
- [22] Hao L, Thein M, Brust-Mascher I *et al.* Intraflagellar transport delivers tubulin isotypes to sensory cilium middle and distal segments [J]. Nature Cell Biol, 2011, 13(7):790–798.
- [23] Zhao C, Omori Y, Brodowska K *et al.* Kinesin-2 family in vertebrate ciliogenesis [J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2012, 109(7):2388–2393.
- [24] Insinna C, Humby M, Sedmak T *et al.* Different roles for KIF17 and kinesin II in photoreceptor development and maintenance [J]. Dev Dyn, 2009, 238(9):2211–2222.
- [25] Ryan S, Willer J, Marjoram L *et al.* Rapid identification of kidney cyst mutations by whole exome sequencing in zebrafish [J]. Development, 2013, 140(21):4445–4451.
- [26] Insinna C, Pathak N, Perkins B *et al.* The homodimeric kinesin, Kif17, is essential for vertebrate photoreceptor sensory outer segment development [J]. Dev Biol, 2008, 316(1):160–170.
- [27] Kok FO, Shin M, Ni CW *et al.* Reverse genetic screening reveals poor correlation between morpholino-induced and mutant phenotypes in zebrafish [J]. Dev Cell, 2015, 32(1):97–108.
- [28] Rossi A, Kontarakis Z, Gerri C *et al.* Genetic compensation induced by deleterious mutations but not gene knockdowns [J]. Nature, 2015, 524:230–233.
- [29] Kondo S, Sato-Yoshitake R, Noda Y *et al.* KIF3A is a new microtubule-based anterograde motor in the nerve axon [J]. J Cell Biol, 1994, 125(5):1095–1107.
- [30] Marszalek JR, Ruiz-Lozano P, Roberts E *et al.* Situs inversus and embryonic ciliary morphogenesis defects in mouse mutants lacking the KIF3A subunit of kinesin-II [J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 1999, 96(9):5043–5048.
- [31] Marszalek JR, Liu X, Roberts EA *et al.* Genetic evidence for selective transport of opsin and arrestin by kinesin-II in mammalian photoreceptors [J]. Cell, 2000, 102(2):175–187.
- [32] Koyama E, Young B, Nagayama M *et al.* Conditional Kif3a ablation causes abnormal hedgehog signaling topography, growth plate dysfunction, and excessive bone and cartilage formation during mouse skeletogenesis [J]. Development, 2007, 134(11):2159–2169.
- [33] Liu B, Chen S, Johnson C *et al.* A ciliopathy with hydrocephalus, isolated craniosynostosis, hypertelorism, and clefting caused by deletion of Kif3a [J]. Reprod Toxicol, 2014, 48:88–97.
- [34] Lin F, Hiesberger T, Cordes K *et al.* Kidney-specific inactivation of the KIF3A subunit of kinesin-II inhibits renal ciliogenesis and produces polycystic kidney disease [J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2003, 100(9):5286–5291.
- [35] Qiu N, Xiao Z, Cao L *et al.* Disruption of Kif3a in osteoblasts results in defective bone formation and osteopenia [J]. J Cell Sci, 2012, 125(Pt 8):1945–1957.
- [36] Sipe CW, Lu X. Kif3a regulates planar polarization of auditory hair cells through both ciliary and non-ciliary mechanisms [J]. Development, 2011, 138(16):3441–3449.

- [37] Corbit KC, Shyer AE, Dowdle WE *et al.* Kif3a constrains beta-catenin-dependent Wnt signalling through dual ciliary and non-ciliary mechanisms [J]. *Nature Cell Biol*, 2008, 10(1):70–76.
- [38] Yamazaki H, Nakata T, Okada Y *et al.* KIF3A/B; a heterodimeric kinesin superfamily protein that works as a microtubule plus end-directed motor for membrane organelle transport [J]. *J Cell Biol*, 1995, 130(6):1387–1399.
- [39] Nonaka S, Tanaka Y, Okada Y *et al.* Randomization of left-right asymmetry due to loss of nodal cilia generating leftward flow of extraembryonic fluid in mice lacking KIF3B motor protein [J]. *Cell*, 1998, 95(6):829–837.
- [40] Yang Z, Goldstein LS. Characterization of the KIF3C neural kinesin-like motor from mouse [J]. *Mol Biol Cell*, 1998, 9(2):249–261.
- [41] Yang Z, Roberts EA, Goldstein LS. Functional analysis of mouse kinesin motor Kif3C [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(16):5306–5311.
- [42] Gumy LF, Chew DJ, Tortosa E *et al.* The kinesin-2 family member KIF3C regulates microtubule dynamics and is required for axon growth and regeneration [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(28):11329–11345.
- [43] Yin X, Takei Y, Kido MA *et al.* Molecular motor KIF17 is fundamental for memory and learning via differential support of synaptic NR2A/2B levels [J]. *Neuron*, 2011, 70(2):310–325.
- [44] Guillaud L, Setou M, Hirokawa N. KIF17 dynamics and regulation of NR2B trafficking in hippocampal neurons [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(1):131–140.
- [45] Wong RW, Setou M, Teng J *et al.* Overexpression of motor protein KIF17 enhances spatial and working memory in transgenic mice [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2002, 99(22):14500–14505.
- [46] Setou M, Nakagawa T, Seog DH *et al.* Kinesin superfamily motor protein KIF17 and mLin-10 in NMDA receptor-containing vesicle transport [J]. *Science*, 2000, 288(5472):1796–1802.
- [47] Cole DG, Chinn SW, Wedaman KP *et al.* Novel heterotrimeric kinesin-related protein purified from sea urchin eggs [J]. *Nature*, 1993, 366(6452):268–270.
- [48] Sarpal R, Todi SV, Sivan-Loukianova E *et al.* Drosophila KAP interacts with the kinesin II motor subunit KLP64D to assemble chordotonal sensory cilia, but not sperm tails [J]. *Cur Biol*, 2003, 13(19):1687–1696.
- [49] Ray K, Perez SE, Yang Z *et al.* Kinesin-II is required for axonal transport of choline acetyltransferase in Drosophila [J]. *J Cell Biol*, 1999, 147(3):507–518.
- [50] Vuong LT, Mukhopadhyay B, Choi KW. Kinesin-II recruits Armadillo and Dishevelled for Wingless signaling in Drosophila [J]. *Development*, 2014, 141(16):3222–3232.
- [51] Niwa S, Nakajima K, Miki H *et al.* KIF19A is a microtubule-depolymerizing kinesin for ciliary length control [J]. *Dev Cell*, 2012, 23(6):1167–1175.
- [52] He M, Subramanian R, Bangs F *et al.* The kinesin-4 protein Kif7 regulates mammalian Hedgehog signalling by organizing the cilium tip compartment [J]. *Nature Cell Biol*, 2014, 16(7):663–672.
- [53] Kobayashi T, Tsang WY, Li J *et al.* Centriolar kinesin Kif24 interacts with CP110 to remodel microtubules and regulate ciliogenesis [J]. *Cell*, 2011, 145(6):914–925.

[收稿日期] 2015-08-07