

## DGK 在 Hedgehog 信号通路中的作用

邵 雷,丁 洁,程 雁\*

(南京医科大学发育遗传学系,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:研究甘油二酯激酶(diacylglycerol kinase, DGK)对 Hedgehog 信号通路的调控机制。方法:蛋白质免疫共沉淀实验分析 DGK 蛋白与 IFT88 的结合情况;siRNA 敲低 DGK 后,检测 Hedgehog 信号通路靶基因 Gli1 蛋白及 mRNA 的表达水平;激光共聚焦显微镜分析 DGK 缺失对原纤毛生长和 IFT88 蛋白在原纤毛内定位的影响。结果:DGK 家族的 7 个成员都可以和 IFT88 发生特异性结合;siRNA 敲低 DGK 后,通路靶基因 Gli1 的转录水平明显下降;DGK 蛋白对于通路的调控部位介于 Ptch1 和 Smo 之间;DGK $\delta$  的缺失会抑制原纤毛的生长以及 IFT88 在原纤毛中的分布。结论:DGK 的敲低影响了 IFT88 向原纤毛的运输,从而影响了原纤毛的结构和纤毛内转运的正常进行,DGK 影响 Hedgehog 信号通路的正常转导及其活性,可能与其抑制原纤毛的生长有关。

**[关键词]** Hedgehog 信号通路;纤毛内转运;DGK $\delta$ ;原纤毛

**[中图分类号]** R392.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2015)07-905-06

**doi:**10.7655/NYDXBNS20150702

## The role of DGK in Hedgehog signaling pathway

Shao Lei, Ding Jie, Cheng Steven Yan\*

(Department of Developmental Genetics, NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the mechanism of regulation of diacylglycerol kinase(DGK) on Hedgehog signaling pathway. **Methods:** The interaction between DGKs and IFT88 was analyzed through co-immunoprecipitation. The expression levels of Hedgehog signaling target gene Gli1 were detected after siRNA knockdown of DGKs. Ciliogenesis of MEF cells with DGK $\delta$  deficiency was observed under confocal microscope. The localization of IFT88 in primary cilia was detected as well in those DGK $\delta$  knockout MEFs. **Results:** The 7 members of DGK family were bound with IFT88 specifically. SiRNA knockdown of DGK decreased the transcriptional level of Gli1. DGKs regulated Hedgehog pathway between Ptch1 and Smo. Knockout of DGK $\delta$  inhibited growth of primary cilia and the distribution of IFT88 in cilia. **Conclusion:** Knockdown of DGK inhibits the activity of the Hedgehog signaling pathway, which is related to defect of ciliogenesis.

**[Key words]** Hedgehog signaling; intraflagellar transport; DGK $\delta$ ; primary cilia

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(07):905-910]

在脊椎动物组织形态发生、细胞定向分化过程中,Hedgehog 信号通路起着十分重要的调控作用,同时也与胚胎发育、器官再生和肿瘤的发生关系密切<sup>[1]</sup>。研究表明,Hedgehog 信号通路受阻或者异常活化会导致各种先天性的发育畸形和许多肿瘤的产生<sup>[2-3]</sup>。

Hedgehog 信号通路在进化上是高度保守的。Hedgehog 配基与 Ptch1 结合,解除 Ptch1 对 Smo 的抑制,Smo 将信号传递到下游的 Gli 蛋白,阻断了蛋

白酶体的加工过程,从而 Gli 蛋白可以其全长激活子的形式激活 Hedgehog 信号通路下游靶基因 Gli1、Ptch1 等的表达<sup>[4]</sup>。在脊椎动物中 Hedgehog 信号通路的正常转导依赖于原纤毛这一细胞结构。

原纤毛是脊椎动物所特有的一种细胞结构,是 Hedgehog 信号正常转导的关键部位,Hedgehog 信号转导过程中,通路的许多成员都会进入或退出原纤毛。而原纤毛的生成、维持以及纤毛内运输又依赖于纤毛内转运(intraflagellar transport,IFT)蛋白家族成员<sup>[5]</sup>。纤毛内转运分为从原纤毛基底部到顶部的顺行性转运和从顶部到基底部的逆行性转运,主要由 IFT 蛋白参与其中。纤毛内转运的有序进行和原

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目(81171962)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:sycheng@njmu.edu.cn

纤毛的正常生长和维持,对 Hedgehog 信号的正常传导至关重要,原纤毛结构及功能受到影响,将会影响 Hedgehog 信号通路的活性<sup>[6-8]</sup>。但是,这一系列的调控途径具体是如何介导的,在这个过程中又有哪些蛋白参与其中,目前还不是很清楚。

前期实验,我们致力于寻找 IFT 蛋白的结合蛋白,从而发现一些新的调控 IFT 过程的因子。免疫共沉淀及质谱显示纤毛内转运复合物 IFT B 的组成成员 IFT88 可以和甘油二酯激酶(diacylglycerol kinase, DGK)家族成员 DGK  $\delta$  相互结合。因此,我们想进一步探究 DGK 蛋白与 IFT88 的结合作用以及这种相互作用对原纤毛进而对于 Hedgehog 信号通路是否存在影响。DGK 是细胞内一类独立保守的脂质激酶家族,可以磷酸化甘油二酯(diacylglycerol, DAG),催化其反应生成磷脂酸(phosphatidic acid, PA)。这一激酶反应位于物质代谢循环中,并发生在质膜上<sup>[9]</sup>。不同的 DGK 定位于不同种属的不同细胞,发挥着不尽相同的调节功能。本研究发现 DGK $\delta$  能够与 IFT88 结合, DGK $\delta$  的敲低会抑制 Hedgehog 信号通路的活性,并且 DGK $\delta$  的缺失影响了 IFT88 在原纤毛的分布以及纤毛的长度,我们猜测 DGK $\delta$  通过调控 IFT88 从而影响了 Hedgehog 信号通路的活性。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

永生化的野生型小鼠胚胎成纤维细胞(MEF 细胞)由 Wisconsin-Madison 的 Wade Bushman 博士馈赠。DMEM 高糖细胞培养液、胎牛血清(Gibco 公司,美国),转染试剂 GBfectene-Elite(苏州神州公司),Oligofectamine Reagent 和 Plus Reagent (Invitrogen 公司,美国),RNAiso Plus 总 RNA 提取试剂盒、Primescript 反转录试剂盒(TaKaRa 公司,日本),FastStart Universal SYBR Green Master(Roche 公司,美国),含 Shh 配基的条件培养液(ShhN-CM)和对照培养液(ctrl-CM)为实验室自制,Smo 激动剂嘌呤衍生物(purmorphamine, PURM)(Calbiochem 公司,美国),siRNA:siDGK $\delta$  5、6、7 和 siDGK $\eta$  1、2、3、siGli1(QIAGEN 公司,美国);Protein A 琼脂糖珠(Millipore 公司,美国),一抗:大鼠抗 HA IgG、兔抗 Gli1 IgG、小鼠抗  $\beta$ -actin IgG(Santa Cruz Biotech,美国),小鼠抗 FLAG IgG(Sigma 公司,美国),Odf2、兔抗 IFT88 IgG(Proteintech Group,武汉),鼠抗 Ac-tubulin IgG(Sigma 公司,美国);二抗:山羊抗大鼠 IgG HRP

(北京中杉金桥公司),山羊抗小鼠 IgG HRP(Santa Cruz Biotech,美国),抗兔 IgG HRP(Cell Signaling Technology,美国),驴抗鸡 AlexaFluor 488、驴抗兔 AlexaFluor 594、驴抗小鼠 AlexaFluor 647(Invitrogen 公司,美国)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 蛋白质免疫沉淀(immunoprecipitation, IP)

在 293T 细胞中共转 DGKs-HA 和 FLAG-IFT88,具体转染步骤参见 GBI 转染试剂说明书。48 h 后获取全细胞裂解液,加入 anti-FLAG 抗体,4℃旋转 1~2 h 后,加入 Protein A 琼脂糖珠,4℃继续旋转过夜。次日,收集琼脂糖珠-抗原抗体复合物,用预冷的温和裂解液清洗 3 次。用 2 $\times$ 上样缓冲液将琼脂糖珠-抗原抗体复合物悬起,混匀,95℃加热 5 min,以分离抗原、抗体和琼脂糖珠,常温下 13 300 r/min 离心 1 min,收集上清。Western blot 检测 DGK 蛋白与 IFT88 的共结合水平。

#### 1.2.2 siRNA 转染、RNA 提取和 real-time PCR

在野生型(WT)MEF 细胞中分别转染 DGK $\eta$  和 DGK $\delta$  的 siRNA,具体转染步骤参见 Oligofectamine 转染试剂说明书。5 h 后,弃上清,加入含 10%胎牛血清的 DMEM 培养液,待转染过 siRNA 的细胞长满后,换用 1:10 稀释的 ShhN-CM 或 ctrl-CM 培养细胞,48 h 后收细胞进行 RNA 的提取。吸去培养基, PBS 洗细胞 1 次,加入 RNAiso Plus 裂解细胞,并按照提取步骤提取细胞总 RNA。逆转录试剂盒逆转录生成 cDNA,进行 real-time PCR 反应,具体步骤参照 FastStart Universal SYBR Green Master 试剂说明书。

#### 1.2.3 细胞免疫荧光和激光共聚焦显微镜观察

将 WT 和 DGK $\delta$ KO MEFs 细胞种在 Lab-TEK 腔室盖玻片上。待细胞长满后,换用含 0.5% FBS 的培养液培养 24 h,然后收集细胞进行细胞免疫荧光染色。4%多聚甲醛 4℃固定细胞 10 min, PBS 洗细胞 3 次。用 3%BSA/PBS/0.3% NP-40 溶液室温封闭透化细胞 30 min。加入封闭液稀释的一抗 4℃孵育过夜。次日, PBS 洗细胞 3 次,每次 10 min。加入封闭液 1:200 稀释的荧光二抗室温避光孵育 1 h 后, PBS 洗细胞 3 次,每次 15 min。加入 1:10 稀释的抗荧光淬灭封片剂封片,4℃避光保存,在激光共聚焦显微镜下,观察原纤毛。

### 1.3 统计学方法

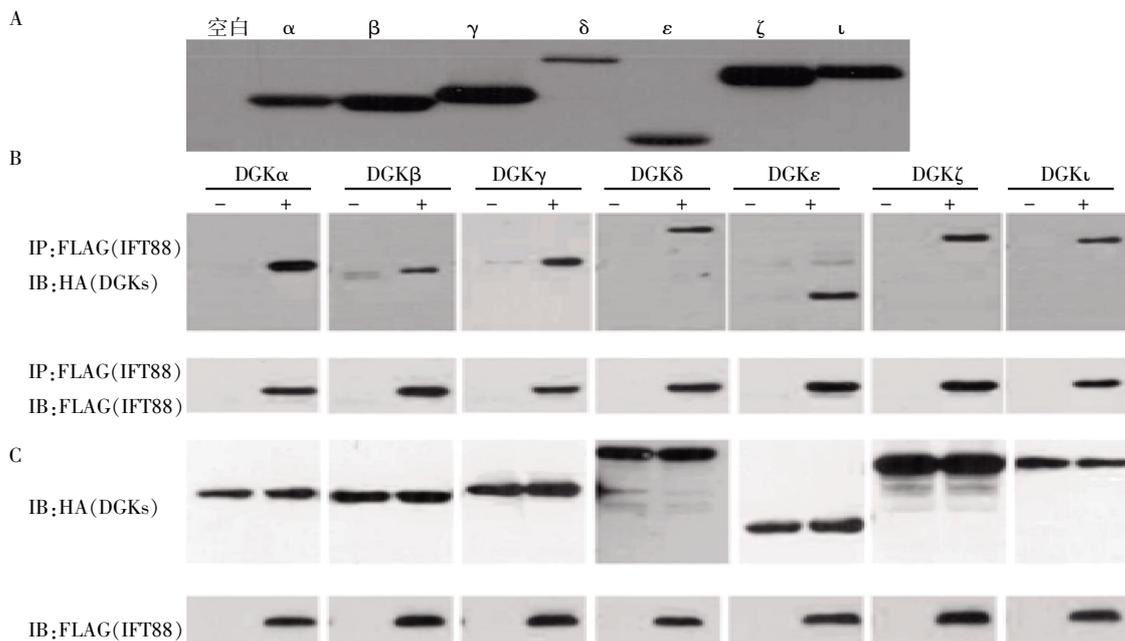
实验数据采用 SPSS18.0 进行分析。数据用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。采用单因素方差分析(one-way ANOVA)和  $q$  检验。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 DGK 家族成员和 IFT88 可以相互结合

前期寻找 IFT 结合蛋白的试验中,我们通过 IFT 顺行性运输复合体成员 IFT88 的抗体,进行蛋白质免疫沉淀实验,对结果进行质谱分析,发现 IFT88 蛋白可以与 DGK $\delta$  结合(结果尚未发表)。DGK 家族共有 10 个成员,被分为 5 类亚型,分别为:Type I (DGK  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ )、Type II (DGK  $\delta$ 、 $\eta$ 、 $\kappa$ )、

Type III (DGK $\epsilon$ )、Type IV (DGK  $\zeta$ 、 $\iota$ )、Type V (DGK $\theta$ )。为了研究 IFT88 与 DGK 之间的结合,我们获得杜克大学 Lefkowitz RJ 教授馈赠的带有 HA 标签的 DGK $\alpha$ 、DGK $\beta$ 、DGK $\gamma$ 、DGK $\delta$ 、DGK $\epsilon$ 、DGK $\zeta$ 、DGK $\iota$  这 7 种蛋白的表达质粒(图 1A),并在 293T 细胞中分别过表达 IFT88 蛋白和这 7 种 DGK 家族成员,进行蛋白质免疫共沉淀实验。实验发现,IFT88 和 DGK 家族的 7 个成员都能够特异性结合(图 1B、C)。



A: DGK 蛋白在 293T 细胞中的过表达情况;B:用 anti-FLAG 抗体免疫沉淀 IFT88,加入 anti-HA 抗体后 Western blot 分析 DGK 家族的 7 个成员与 IFT88 的结合情况;用 anti-FLAG Western blot 分析 IFT88 蛋白与 protein A 琼脂糖珠的结合效率;C:分别用 anti-HA 和 anti-Flag 检测细胞裂解液中 DGK 和 IFT88 的表达情况。

图 1 DGK 蛋白和 IFT88 蛋白可以相互结合  
Figure 1 DGK protein can be combined with IFT88

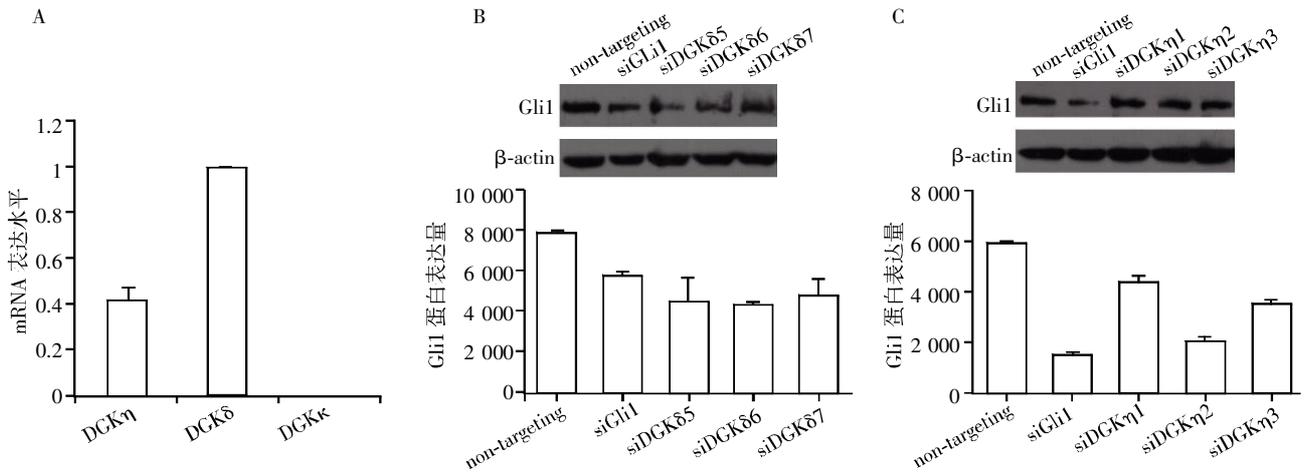
### 2.2 siRNA 敲低 Type II 家族 DGK 成员后会抑制 Hedgehog 信号通路的活性

不同的 DGK 定位于不同组织或细胞的不同部位,发挥着不尽相同的调节功能。DGK $\delta$  是属于 DGK 家族 Type II 亚型,因此我们检测了 Type II 亚型 3 个成员在对 Hedgehog 信号敏感的小鼠 MEF 细胞中 mRNA 的水平。结果表明,DGK $\delta$  表达量最高,DGK $\eta$  表达量相对较低,而 DGK $\kappa$  则几乎不表达(图 2A)。为了研究 Type II 亚型 DGK 蛋白是否影响 Hedgehog 信号转导,我们分别针对 DGK $\delta$  和 DGK $\eta$  各设计了 3 条 siRNA,检测在 Hedgehog 信号通路被激活的细胞内敲低 DGK $\delta$  和 DGK $\eta$  后,信号通路的靶基因 Gli1 编码的蛋白水平,以反映敲低 DGK $\delta$  和 DGK $\eta$  对细胞内 Hedgehog 信号通路活性的影响。其

中,Hedgehog 被激活的 MEF 细胞系用 Gli1 siRNA 敲低 Gli1 后,Gli1 的蛋白水平有明显的降低,说明此时 Hedgehog 信号通路的活性降低,可作为本实验的阳性对照。我们发现,用 siDGK $\delta$ -5、6、7 敲低 DGK $\delta$  后,Gli1 的蛋白水平有较为明显的降低(图 2B),说明 Hedgehog 信号通路的活性被抑制。同样,对于 DGK $\eta$ ,当用 siDGK $\eta$ -1、2、3 敲低 DGK $\eta$  后,Gli1 的蛋白水平也有一定的降低(图 2C)。综上,DGK $\delta$  和 DGK $\eta$  敲低,对 Hedgehog 信号通路的激活有一定程度的抑制作用,但 DGK $\eta$  的效果不如 DGK $\delta$  明显。

### 2.3 DGK 蛋白对于 Hedgehog 信号通路的调控部位介于 Ptch1 和 Smo 之间

为了研究 DGK 蛋白调控信号通路的可能机



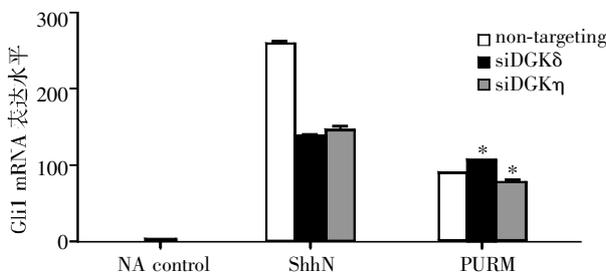
A: Type II 亚型成员在 MEF 细胞系中的 mRNA 表达水平; B: Western blot 检测用可特异性敲低 DGKδ 的 3 个 siRNA siDGKδ5、6、7 敲低 DGKδ 后对细胞内 Hedgehog 信号通路活性的影响; C: Western blot 检测用可特异性敲低 DGKη 的 3 个 siRNA siDGKη1、2、3 敲低 DGKη 后对细胞内 Hedgehog 信号通路活性的影响。

图 2 siRNA 敲低 DGK 后会抑制 Hedgehog 信号通路的活性

Figure 2 siRNA knockdown of DGK can inhibit the activity of Hedgehog signaling pathway

制, 我们分别用 ShhN 配基和 Smo 的激活剂 PURM 处理 WT MEFs 细胞。其中, ShhN 配基是与 Ptch 结合, 解除 Ptch 对 Smo 的抑制从而激活信号通路; 而 PURM 是 Smo 的激活剂, 直接激活 Smo 而激活下游通路。real-time PCR 结果表明, 当敲低 DGK 后, 对于 Hedgehog 信号通路活性的影响是不同的 (图 3), 用 ShhN 配基激活 Hedgehog 信号通路时, 敲低两种 DGK 都使 Gli1 水平有明显降低 ( $P < 0.001$ ), 说明 Hedgehog 信号通路的活性受到了抑制, 而用 PURM 激活 Hedgehog 信号通路时, 敲低两种 DGK 却不能明显抑制 Hedgehog 信号通路活性。这个结果提示, DGK 蛋白对于 Hedgehog 信号通路的调控可能介于 Ptch1 和 Smo 之间。

2.4 DGKδ 敲除对原纤毛的结构以及 IFT88 在原纤毛中分布的影响



分别用 ShhN 配基和 Smo 的激活剂 PURM 处理细胞, 当敲低 DGK 后, Real-time PCR 检测 Gli1 mRNA 的表达水平。与 non-targeting 比较,  $*P < 0.001$ 。

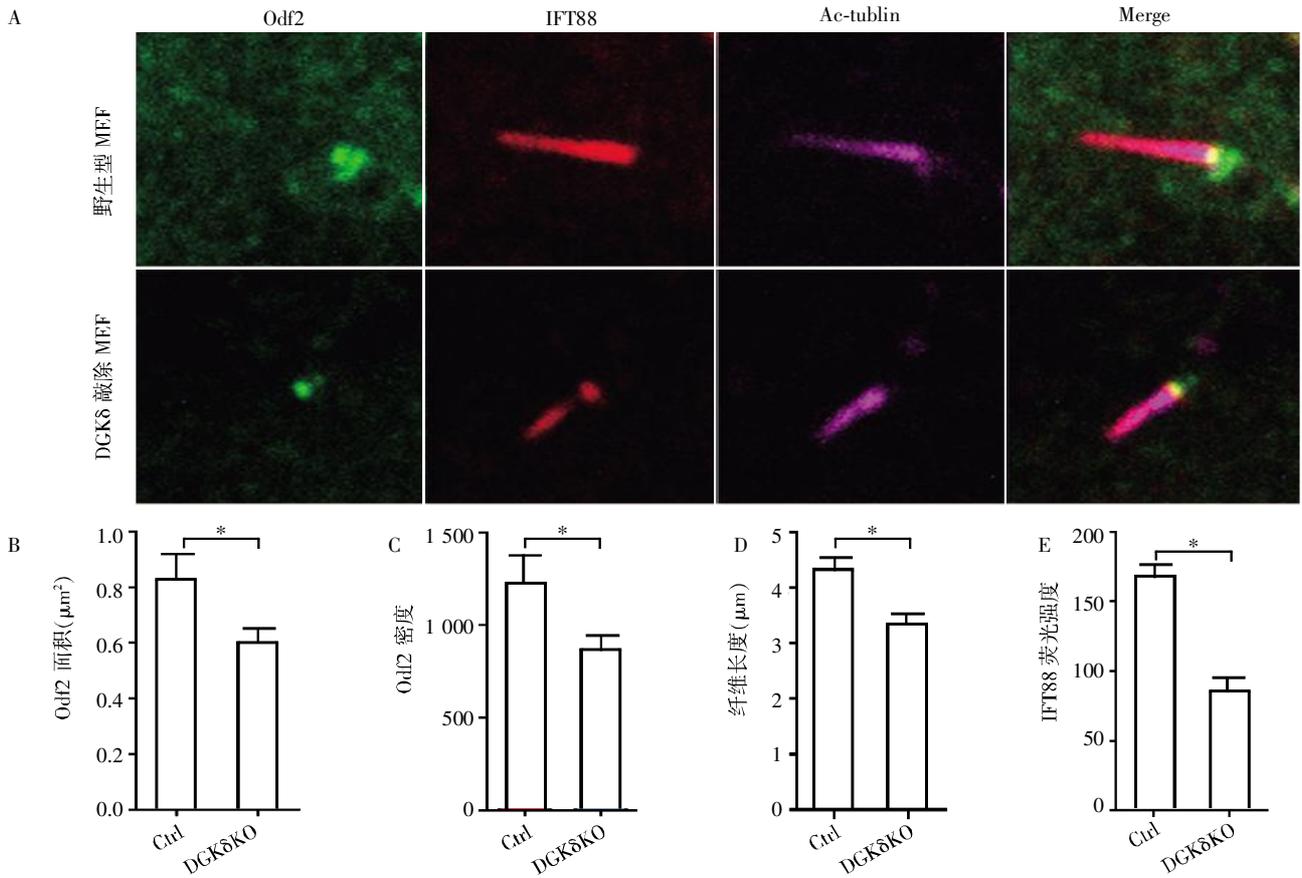
图 3 DGK 蛋白对于 Hedgehog 信号通路的调控部位介于 Ptch1 和 Smo 之间

Figure 3 DGKs regulate Hedgehog pathway between Ptch1 and Smo

DGKδ 可以与参与原纤毛顺行性运输的重要蛋白 IFT88 结合。为了研究 DGKδ 对纤毛内转运的影响, 我们应用 DGKδ 敲除的小鼠 MEF 细胞及其野生型对照细胞, 在激光共聚焦显微镜下观察比较这两种 MEF 细胞中原纤毛的生长情况以及 IFT88 在原纤毛中的分布。分别使用 Odf2、Ac-tublin 对原纤毛的基底部和微管结构进行标记 (图 4A), 结果发现, 与野生型 MEF 细胞相比, DGKδ 敲除的 MEF 细胞纤毛基底部区域明显变小 (图 4B、C,  $n=30, P < 0.001$ ), 原纤毛的长度也明显变短 (图 4D,  $n=50, P < 0.001$ ), 同时, IFT88 在原纤毛中的分布也明显变少 (图 4E,  $n=50, P < 0.001$ )。

3 讨论

本文研究了 DGK 对 Hedgehog 信号通路的调控机制。在前期研究中我们发现纤毛内转运蛋白 IFT88 可以和 DGKδ 结合<sup>[10]</sup>, 在此基础上, 我们通过蛋白质免疫共沉淀实验验证了 DGK 蛋白和 IFT 蛋白的结合是特异性的。研究表明, 原纤毛的生成和结构维持依赖于 IFT 蛋白参与的纤毛内转运机制, 而纤毛内转运的有序进行以及原纤毛的正常生长和维持, 对 Hedgehog 信号的正常转导又是至关重要的<sup>[11-15]</sup>。我们发现分别敲低 DGKδ 和 DGKη 后, 对 Hedgehog 信号通路的激活的确有一定程度的抑制作用。接着, 我们分别用 ShhN 配基和 Smo 的激活剂 PURM 处理野生型 MEFs 细胞发现, 当敲低 Type II 家族的 DGK 成员后, 对于 Hedgehog 信号通路活性的影响是不同的。据此, 我们推断, DGK 蛋白对于 Hedgehog 信号通路的调控可能介于 Ptch1 和 Smo



A: 激光共聚焦显微镜下观察原纤毛的生长情况,绿色代表基体(Odf2),红色代表IFT88,紫色代表纤毛(Ac-tubulin);B、C:对两种 MEF 细胞中 Odf2 面积和荧光强度定量统计比较的结果( $n=30$ );D:对两种 MEF 细胞中原纤毛的长度定量统计比较的结果( $n=50$ );E:对两种 MEF 细胞中 IFT88 荧光强度定量统计比较的结果( $n=50$ ),两组比较, \* $P < 0.01$ 。

图 4 DGK $\delta$  敲除对原纤毛的结构以及 IFT88 在原纤毛中分布的影响

Figure 4 Knockout of DGK $\delta$  can inhibit growth of primary cilia and the distribution of IFT88 in cilia

之间。有研究发现,IFT 蛋白会通过影响原纤毛的结构以及膜蛋白的运输从而调控 Hedgehog 信号通路,因此我们在激光共聚焦显微镜下观察比较两种 MEF 细胞,发现与野生型 MEF 细胞相比,DGK $\delta$  敲除的 MEF 细胞中原纤毛有明显生长异常的情况,同时,IFT88 在原纤毛中分布也明显变少。所以我们认为 DGK $\delta$  可能影响到 IFT88 进入原纤毛过程,进而影响原纤毛结构的完整和功能的正常运行,最终导致与其相关的 Hedgehog 信号通路被抑制。

在脊椎动物中,原纤毛是 Hedgehog 信号通路正常转导所必需的一种细胞结构,越来越多的证据表明原纤毛这个器官在脊椎动物发育以及人类遗传疾病中起着关键的作用,但是调节原纤毛的生长以及其内部物质运输的具体机制目前还不清楚。许多人类疾病已经被证实和原纤毛结构缺陷或定位于纤毛内蛋白缺陷等密切相关。包括常染色体显性多囊肾病(PKD)和隐形多向性障碍(如巴比二氏综合征、朱波特综合征、梅克尔综合征和埃里伟氏综合

征等),这些综合征的某些方面(如多并指畸形和骨骼异常)可能是由于 Hedgehog 信号紊乱引起的;但是其他缺陷(如囊性肾病)的分子基础目前仍不清楚。Hedgehog 信号异常引起的一些肿瘤也与原纤毛密切相关。

本研究发现可以和纤毛内转运蛋白 IFT88 相互结合的 DGK 蛋白的敲低影响了原纤毛的正常结构,并且可以下调 Hedgehog 信号通路靶基因 Gli1 的蛋白和 mRNA 水平,抑制通路活性。我们推测,DGK 敲低影响了 IFT88 向原纤毛的运输,从而影响了原纤毛的结构和纤毛内转运的正常进行,进而影响 Hedgehog 信号通路的活性。进一步表明 DGK 蛋白可能是通过影响原纤毛的功能从而影响 Hedgehog 信号通路。

本研究也将脂质代谢与 Hedgehog 信号通路的转导联系在一起,为进一步探讨 Hedgehog 信号转导的调控机制和 Hedgehog 信号通路特异性肿瘤的临床治疗提供了新的理论依据。

## [参考文献]

- [1] Jiang J, Hui CC. Hedgehog signaling in development and cancer[J]. Dev Cell, 2008, 15(6): 801-812
- [2] Pasca di Magliano M, Hebrok M. Hedgehog signaling in cancer formation and maintenance[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(12): 903-911
- [3] Lum L, Beachy PA. The Hedgehog response network: sensors, switches, and routers[J]. Science, 2004, 304(5678): 1755-1759
- [4] Huangfu D, Anderson KV. Cilia and Hedgehog responsiveness in the mouse[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(32): 11325-11330
- [5] Silverman MA, Leroux MR. Intraflagellar transport and the generation of dynamic, structurally and functionally diverse cilia[J]. Trends Cell Biol, 2009, 19(7): 306-316
- [6] Sedmak T, Wolfrum U. Intraflagellar transport molecules in ciliary and nonciliary cells of the retina[J]. J Cell Biol, 2010, 189(1): 171-186
- [7] Hessel J, Heldrich J, Fuller J, et al. Intraflagellar transport gene expression associated with short cilia in smoking and COPD[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85453
- [8] Ocbina PJ, Anderson KV. Intraflagellar transport, cilia, and mammalian Hedgehog signaling: analysis in mouse embryonic fibroblasts[J]. Dev Dyn, 2008, 237(8): 2030-2038
- [9] Hokin LE, Hokin MR. Diglyceride phosphokinase: an enzyme which catalyzes the synthesis of phosphatidic acid[J]. Biochim. Biophys Acta, 1959, 31(1): 285-287
- [10] Nagaya H, Wada I, Jia YJ, et al. Diacylglycerol kinase  $\delta$  suppresses ER-to-Golgi traffic via its SAM and PH domains[J]. Mol Biol Cell, 2002, 13(1): 302-316
- [11] Follit JA, Xu F, Keady BT, et al. Characterization of mouse IFT complex B[J]. Cell Motil Cytoskeleton, 2009, 66(8): 457-468
- [12] Gerdes JM, Davis EE, Katsanis N. The vertebrate primary cilium in development, homeostasis, and disease[J]. Cell, 2009, 137(1): 32-45
- [13] Sarah CG, Anderson KV. The primary cilium: a signaling centre during vertebrate development[J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(5): 331-344
- [14] Basten SG, Giles RH. Functional aspects of primary cilia in signaling, cell cycle and tumorigenesis[J]. Cilia, 2013, 2(1): 6
- [15] Liem KF Jr, Ashe A, He M, et al. The IFT-A complex regulates Shh signaling through cilia structure and membrane protein trafficking[J]. J Cell Biol, 2012, 197(6): 789-800
- [16] Wong SY, Seol AD, So PL, et al. Primary cilia can both mediate and suppress Hedgehog pathway-dependent tumorigenesis[J]. Nature Med, 2009, 15(9): 1055-1061

[收稿日期] 2015-03-10

## 《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获首届 江苏省新闻出版政府奖

由中共江苏省委宣传部、江苏省新闻出版(版权)局、江苏省财政厅、江苏省人力资源和社会保障厅共同主办的首届江苏省新闻出版政府奖评选表彰结果公布,经评审委员会评审和评选工作领导小组审定,并经过严格的指标评定,《南京医科大学学报(自然科学版)》荣获江苏省新闻出版政府奖报刊提名奖。该奖项中报刊奖期刊类20种,报刊提名奖期刊类14种。江苏省共有441种期刊出版,此次仅有34种期刊获此殊荣。