

平面细胞极性在晶状体发育中的作用

陈奕嘉, 李金燕, 欧阳帅, 罗莉霞

引用: 陈奕嘉, 李金燕, 欧阳帅, 等. 平面细胞极性在晶状体发育中的作用. 国际眼科杂志 2019; 19(12): 2041-2044

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81770905)

作者单位: (510623) 中国广东省广州市, 中山大学中山眼科中心眼科学国家重点实验室

作者简介: 陈奕嘉, 在读硕士研究生, 研究方向: 白内障防治。

通讯作者: 罗莉霞, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 白内障防治. luolixia@gzoc.com

收稿日期: 2019-03-22 修回日期: 2019-10-31

摘要

晶状体发育是一个复杂的生物学过程, 受多种信号分子及其构成的通路网络调控。近年研究发现, 平面细胞极性 (PCP) 信号通路在晶状体发育过程中起重要作用, 是形成晶状体正常透明度和形态的基础。PCP 的深入研究为临床治疗先天性白内障提供了指导意义, 同时更是有望成为完善再生晶状体的新干预靶点。本文结合目前该领域研究进展就 PCP 在晶状体的发育过程中的作用进行详细综述。

关键词: 平面细胞极性; 晶状体发育; Wnt/PCP 信号通路; 晶状体纤维细胞; 细胞骨架

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2019.12.09

Function of planar cell polarity in lens development

Yi - Jia Chen, Jin - Yan Li, Shuai Ouyang, Li - Xia Luo

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81770905)

State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510623, Guangdong Province, China

Correspondence to: Li - Xia Luo. State Key Laboratory of Ophthalmology, Zhongshan Ophthalmic Center, Sun Yat - sen University, Guangzhou 510623, Guangdong Province, China. luolixia@gzoc.com

Received: 2019-03-22 Accepted: 2019-10-31

Abstract

• Regarded as a complex biological process, lens development involves a range of signal molecules and their crosstalk networks. Recently, the role of planar cell polarity (PCP) signaling pathway in lens development has attracted increasing attention. It has been reported that PCP is critical for lens morphology and transparency

maintaining. The studies performed on PCP serve to provide guidelines on how to optimize the morphology of regenerated lens. This is thought as presenting an effective therapy for infant cataract from a clinical perspective. This article will give a comprehensive review of the role of PCP signaling pathways in the lens development.

• **KEYWORDS:** planar cell polarity; lens development; Wnt/PCP signaling pathway; lens fiber cells; cytoskeleton

Citation: Chen YJ, Li JY, Ouyang S, et al. Function of planar cell polarity in lens development. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2019; 19(12): 2041-2044

0 引言

细胞极性 (cell polarity) 是指细胞中的亚细胞 (subcellular) 结构或者分子沿着某个或某几个轴向呈不对称分布, 包括顶端-基底极性 (apico-basal polarity, ABP) 和平面细胞极性 (planar cell polarity, PCP)^[1-2]。晶状体发育早期, 胚胎细胞不同的分化命运赋予了晶状体特殊的“细胞极性”, 这种细胞极性在晶状体的发育过程中起到了重要的作用。在晶状体发育过程中, PCP 的形成是决定晶状体正常形态和透明度的关键环节, 其对晶状体上皮细胞的延长和纤维细胞的规律排列起重要作用^[3]。本文结合目前该领域研究进展就 PCP 在维持晶状体的正常发育中的作用进行详细综述。

1 PCP 的建立

PCP 指极性细胞在同一组织平面上统一的规则排列, 其方向与 ABP 方向垂直^[2]。PCP 主要由两个分子系统调控, 包括“核心 (core)”和“Fat-Dachsous (Ft-Ds)”PCP 通路^[4]。近几年来, 普遍认为 PCP 的建立由三个部分组成: (1) 整体的极性信号; (2) 特异性极性蛋白的不对称分布; (3) 极性信息的输出^[4-5]。最新的一项假设提出, 与 ABP 仅涉及单个细胞内分子的分布调控不同, PCP 通路导致细胞内的分子不对称分布, 结果进一步影响相邻细胞的极性方向, 从而使多个细胞间极性方向一致^[6]。

1.1 PCP 成分的不对称性 PCP 成分的不对称分布是建立 PCP 的基础。PCP 成分的不对称性一旦消失或随机排列, 可使细胞极性紊乱、细胞结构沿组织轴错位^[7]。这种不对称分布在脊椎动物的器官发生过程中表现并不总是那么明显, 但在个别器官如肾脏中仍然可以观察到^[8-9]。

“核心”PCP 通路由多通道跨膜蛋白 Frizzled (Fz)、Van Gogh (Vang; 脊椎动物中为 Vang-like/Vangl) 和 Starry night (Flamingo/Fmi; 脊椎动物中为 Celsr) 以及胞质成分 Dishevelled (Dsh; 哺乳动物中为 Dvl)、Diego (Dgo; 脊椎动物中为 Inversin/Diversin) 和 Prickle (Pk) 组成, 它们的分布呈高度保守, 即细胞的一侧分布 Fz、Dsh 和 Dgo, 另一侧分

布 Vang 和 Pk^[10-12], Fmi 位于细胞两侧,并在相邻细胞之间形成二聚体连接 Fz 和 Vang^[13]。众所周知,极性蛋白的不对称分布是细胞极性形成的必要条件。在细胞中,上述蛋白质分别组合为 Fz-Dsh-Fmi 和 Vang-Pk-Fmi 两种复合体,呈不对称分布。这种不对称分布依赖于它们在细胞内的相互排斥以及在细胞间的相互作用^[14]。

Ft-Ds 通路的成分包括钙粘蛋白 Fat (Ft) 和 Dachous (Ds) 以及高尔基体固有跨膜激酶 Four-jointed (Fj)^[15]。Ft 和 Ds 分别聚集在细胞的对立两侧,也呈不对称分布。与 Wnt/PCP 系统不同的是,Ds 和 Fj 在果蝇翅膀上的分布呈相反的浓度梯度,Fj 在翅原基 (wing disc) 浓度最高,并随径向距离线性减少,而 Ds 的分布浓度随成形成素 (morphogen) 浓度变化而变化,但始终在翅膀最狭窄的部位保持最高浓度^[16]。

1.2 整体极性信号 整体的极性信号是形成 PCP 的前提,但它们的性质以及在组织中如何协调极性等关键问题一直尚未解决^[5,17]。有证据表明,组织中的机械力以及细胞重排可引起细胞沿组织轴规则排列^[18-19]。此外,极性信号分子浓度梯度的形成在提供极性信号方面也起着关键作用^[5,20]。

目前认为,Wnt 蛋白家族为其中一种整体极性信号分子,但仍有很多尚未解决的问题。Wnt 蛋白家族与 Fz 家族受体 (以及其他受体) 结合,使膜受体 Fz 形成活性梯度,为 PCP 提供方向信息^[21]。现已证实,Wnt5a、Wnt7a 和 Wnt11 可以调控脊椎动物的 PCP^[22-23],但这一过程是否具有必要性尚不清楚。最新研究表明,在同一水平面上,Wnt5a 沿前-后极形成从低到高的浓度梯度,可使细胞极化,从而引导细胞内 PCP 蛋白的极性分布^[24]。

Ft-Ds-Fj 和核心 PCP 信号是平行关系还是上下游关系一直存在争议^[25-26]。研究发现,哺乳动物中 Dchs1 和 Fat4 的同源基因都可以影响 PCP 通路^[27],人类 Fat4 甚至可以挽救因果蝇 Ft 突变产生的 PCP 异常表型^[28]。以上观点表明,Ft-Ds-Fj 也为 PCP 提供了整体的极性信号。但最新研究表明,在果蝇腹部虽然发现 Ft-Ds-Fj 和核心 PCP 通路之间存在共同调控基因,但这两个通路是互相独立的,不存在上下游关系^[29]。

1.3 极性信息的输出 通常细胞的信号输出需要依靠核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 的转录,但目前尚未发现 PCP 信号的效应依赖于转录过程。目前研究认为,极性信息可通过对细胞骨架动力和顶端肌球蛋白收缩力的调控、驱动细胞运动从而产生效应。

Wnt 蛋白家族至少可以通过两条途径来激活下游效应分子 (包括小 G 蛋白、Rac、Rho、JNK 等),从而调动骨架蛋白。Wnt 配体与细胞表面的 Fzd 受体结合后,Dvl 被招募到细胞膜^[30]。随后,Dvl 继续招募细胞质蛋白 (如 Daam),这些蛋白促进 GTPases 的激活,并通过 Rho 激酶 (ROCK) 使得肌球蛋白轻链 (pMLC) 激活肌球蛋白,使肌球蛋白相关的粘着连接沿着一定方向开始收缩,引起细胞的定向运动^[31]。此外,在 Wnt5a 诱导下,Fzd 与 Ror2 形成复合物,Dvl2 磷酸化并聚合,随后激活 JNK 磷酸化关键肌球蛋白调节因子,从而引起细胞的定向运动^[32-33]。

然而,Ft-Ds-Fj 究竟是如何建立极性,目前尚不清楚。有研究认为,Ft 可通过调控非经典肌球蛋白 Dachs 的

膜定位而建立极性^[34]。此外,Ft 还可以和 Atrophin 结合,共同调节微管组织中心的平面排列,使极化细胞定向迁移^[35-36]。

2 PCP 在晶状体发育中的作用

现已证实,PCP 在晶状体发育中起重要作用^[37]。研究表明,在无脊椎动物和脊椎动物中,中心粒/纤毛的不对称分布是 PCP 通路在晶状体生长发育中起作用的有力证据^[38]。晶状体的发育分为晶状体泡的产生和晶状体纤维的分化两个阶段。其中,晶状体细胞形态的分化依赖肌动蛋白、微管等多种细胞骨架成分的参与^[39]。在脊椎动物中,尽管 Ft-Ds-Fj 在某些器官 (如肾脏) 形态形成方面起作用,但其在 PCP 过程中是否真正发挥作用的证据相当有限^[40-41],尚需进一步探索。

2.1 晶状体泡的形成 从胚胎第 22d 开始,小鼠间脑前部两侧的神褶不断内陷形成视泡 (optic vesicle); 胚胎第 31d 左右,视泡与表皮外胚层接触,接触部位的表皮外胚层增厚形成晶状体板 (lens placode); 随后晶状体板内陷,形成晶状体杯 (lens pit),并逐渐脱离表皮外胚层; 胚胎第 33d,晶状体杯完全脱离表皮外胚层,形成晶状体泡 (lens vesicle)^[37,42]。晶状体板内陷的分子机制已经有了不少相关研究。在晶状体杯中发现了细胞粘着连接复合物 (adherence junction complexes, AJC), 其由参与肌动球蛋白收缩的分子 RhoA、Rock、Shroom3 和 p120-catenin 组成,上述分子与肌动球蛋白和钙粘蛋白连接,通过磷酸化并激活非肌球蛋白,导致顶端细胞间的连接长度减少,最终引起晶状体杯顶端收缩 (apical constriction)。另外,AJC 在晶状体杯中呈平面极性分布^[43],与晶状体基板的形态发生有关。Muccioli 等^[44]发现在晶状体板开始内陷时,基板细胞极性方向一致,统一朝向晶状体板的中心点,共同拮抗 Cdc42 介导的连接收缩 (junctional contraction)。

2.2 晶状体纤维细胞的分化 晶状体泡形成后,前部细胞逐渐分化为晶状体上皮细胞。后部上皮细胞向前部伸长,分化成初级晶状体纤维,从而逐渐将晶状体泡填满^[45]。在出生后的晶状体中,只有在赤道部生发区的上皮细胞才有增殖和分化能力,这些细胞可以不断增殖并分化成次级晶状体纤维^[42]。成熟晶状体的前部覆盖着一层单层上皮细胞,其余部位均分布不同分化阶段的纤维细胞。次级晶状体纤维在伸长和分化过程中,逐渐失去所有细胞器,形成高度对称的细胞结构^[46]。

晶状体上皮细胞的正常形态是其分化为晶状体纤维细胞的基本前提条件。同时,上皮细胞在维持晶状体形态和透明度中也起关键作用。有研究发现,在 Sfrp2 过表达小鼠的晶状体中,呈六边形的正常中央上皮细胞减少,方形或三角形排列的上皮细胞增多。Smurf 可以调节核心 PCP 通路,其中 Smurf2 在调节 PCP 方面的作用更为显著^[47]。Narimatsu 等^[48]发现 Smurf2 敲除后,小鼠出现一系列 PCP 缺陷的现象,包括上皮细胞六边形形态的破坏。最新研究表明,Fmi 对于上皮细胞正常形态的形成也是必不可少的^[49]。此外,Chauhan 等^[50]发现,PCP 通路效应分子 Rac1 和 RhoA 的相互拮抗作用决定了小鼠晶状体发育模型中上皮细胞的形状和晶状体曲率,RhoA 和 Rac1 分别平衡调节细胞的宽度和长度,共同决定了晶状体上皮细胞的形态。

晶状体上皮细胞分化为纤维细胞的过程由许多生长因子诱导,其中成纤维细胞生长因子(FGF)是关键的生长因子,其在整个生命过程中负责建立并维持晶状体的细胞极性^[51-52]。FGF主要通过与其特定的细胞表面受体酪氨酸激酶(RTK)结合而发挥作用。Sef、Sprouty(Spry)和Spred都是关键的RTK拮抗剂,因此可作为FGF的抑制剂^[53]。研究指出,Sef、Spry和Spred可通过影响FGF信号转导而影响晶状体纤维细胞的分化,从而影响后续PCP的建立和晶状体的正常发育。晶状体中过表达Sef后,初级和次级纤维细胞伸长过程被破坏,使晶状体表型变小^[54]。同样,Spry过表达影响了小鼠晶状体纤维细胞的分化,从而导致晶状体变小^[55]。另外,丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细胞外调节激酶1/2(ERK1/2)信号通路的磷酸化及激活是FGF诱导的晶状体纤维分化所必需的。研究发现,Spred和Spry激活可以抑制ERK1/2的磷酸化,以阻断FGF在晶状体细胞中的信号传导^[56-57]。由此推测,当纤维细胞需要激活更多ERK1/2来进行分化时,会下调或减少纤维细胞中Spred的表达,以继续细胞极性的形成以及晶状体的发育^[57]。

晶状体上皮细胞和纤维细胞的分布区域受到严格的调控,以维持晶状体在生长和老化期间的大小。正常晶状体上皮细胞必须局限于晶状体的前表面^[58]。Jones等^[59]选择性敲除小鼠睫状体色素上皮中原纤蛋白Fbn1后,在异位晶状体中发现,上皮细胞过度生长,分布于整个晶状体,且前后表面均覆有增殖能力的细胞,认为异位晶状体的组织极性受到干扰,同时所有突变小鼠中的晶状体均小于同年龄匹配组。提示我们极性与晶状体大小之间可能存在关系。

2.3 细胞骨架的调控 PCP下游信号分子Rho GTPase家族分子(如Rho、Rac、Cdc42)是调节细胞迁移的核心元件^[60],在小鼠晶状体中敲除RhoA和Rac1会引起纤维肌动蛋白细胞骨架的紊乱,从而干扰晶状体细胞极性信号的输出,使得晶状体出现发育缺陷。Maddala等^[61]发现,Rac1敲除的小鼠晶状体形态严重异常,其中肌动蛋白细胞骨架缺陷伴有Rac GTPase效应蛋白表达下调,提示Rac GTPase通过调控肌动蛋白细胞骨架,在晶状体形态的建立和维持中起重要作用。Sahu等^[62]成功构建了Rac/Rho下游效应器RLIP76过表达小鼠,发现小鼠晶状体的正常发育受损,体积较正常晶状体小,猜想是由于肌动蛋白细胞骨架被破坏而引起。由此可见,PCP下游信号分子在晶状体的发育和成熟过程中起着重要作用。

3 问题与展望

晶状体细胞的增殖和分化是一个受到各通路精细调控的复杂生物学过程,多种信号分子及其构成的通路网络参与调控。随着对关键生长因子信号通路及其在晶状体发育过程中的认识不断加深,我们面临着寻找新的角度来解读这些信号通路的挑战。然而,目前对晶状体中PCP信号通路的研究较少。PCP信号通路对晶状体细胞的规则排列起着重要作用,对晶状体的透明度、曲率、大小的维持起到关键作用。晶状体透明度和正常形态都是形成良好视觉质量的必要前提。由于PCP信号通路对晶状体发育的每一个过程都有着精确调控作用,所以对PCP信号通路中各种蛋白相互作用的分子机制仍需进一步探索阐

明。PCP信号转导通路下游效应分子之间是如何协同或独立发挥作用?Wnt/PCP信号通路如何与其他信号通路协同作用,调控晶状体正常发育?整体极性信号的具体调控机制有哪些?上述问题均需要深入研究,从而在更深层次阐明PCP对晶状体发育的调控机制。这些问题对于解决晶状体疾病有着重大意义,同时,也有望成为研究如何完善再生晶状体的新方向。

参考文献

- 1 Campanale JP, Sun TY, Montell DJ. Development and dynamics of cell polarity at a glance. *J Cell Sci* 2017; 130(7): 1201-1207
- 2 Butler MT, Wallingford JB. Planar cell polarity in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017; 18(6): 375-388
- 3 Sugiyama Y, Lovicu FJ, Meavoy JW. Planar cell polarity in the mammalian eye lens. *Organogenesis* 2011; 7(3): 191-201
- 4 Singh J, Mlodzik M. Planar cell polarity signaling: coordination of cellular orientation across tissues. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2012; 1(4): 479-499
- 5 Aw WY, Devenport D. Planar cell polarity: global inputs establishing cellular asymmetry. *Curr Opin Cell Biol* 2017; 44: 110-116
- 6 Lawrence PA, Casal J. Planar cell polarity: two genetic systems use one mechanism to read gradients. *Development* 2018; 145(23): 168229
- 7 Peng Y, Axelrod JD. Asymmetric protein localization in planar cell polarity: mechanisms, puzzles, and challenges. *Curr Top Dev Biol* 2012; 101: 33-53
- 8 Li D, Wang J. Planar Cell Polarity Signaling in Mammalian Cardiac Morphogenesis. *Pediatr Cardiol* 2018; 39(5): 1052-1062
- 9 Kunimoto K, Bayly RD, Vldar EK, et al. Disruption of Core Planar Cell Polarity Signaling Regulates Renal Tubule Morphogenesis but Is Not Cystogenic. *Curr Biol* 2017; 27(20): 3120-3131
- 10 Strutt H, Gamage J, Strutt D. Reciprocal action of Casein Kinase Iε on core planar polarity proteins regulates clustering and asymmetric localisation. *Elife* 2019; 8: e45107
- 11 Shami Shah A, Batrouni AG, Kim D, et al. PLEKHA4/kramer Attenuates Dishevelled Ubiquitination to Modulate Wnt and Planar Cell Polarity Signaling. *Cell Rep* 2019; 27(7): 2157-2170
- 12 Nagaoka T, Furuse M, Ohtsuka T, et al. Vangl2 interaction plays a role in the proteasomal degradation of Prickle2. *Sci Rep* 2019; 9(1): 2912
- 13 Yang Y, Mlodzik M. Wnt - Frizzled/planar cell polarity signaling: cellular orientation by facing the wind (Wnt). *Annu Rev Cell Dev Biol* 2015; 31: 623-646
- 14 Devenport D. The cell biology of planar cell polarity. *J Cell Biol* 2014; 207(2): 171-179
- 15 Montes AJ, Morata G. Homeostatic response to blocking cell division in Drosophila imaginal discs: Role of the Fat/Dachsous (Ft/Ds) pathway. *Dev Biol* 2017; 424(2): 113-123
- 16 Wortman JC, Nahmad M, Zhang PC, et al. Expanding signaling - molecule wavefront model of cell polarization in the Drosophila wing primordium. *PLoS Comput Biol* 2017; 13(7): e1005610
- 17 Goodrich LV, Strutt D. Principles of planar polarity in animal development. *Development* 2011; 138(10): 1877-1892
- 18 Aigouy B, Farhadifar R, Staple DB, et al. Cell flow reorients the axis of planar polarity in the wing epithelium of Drosophila. *Cell* 2010; 142(5): 773-786
- 19 Aw WY, Heck BW, Joyce B, et al. Transient Tissue - Scale Deformation Coordinates Alignment of Planar Cell Polarity Junctions in the Mammalian Skin. *Curr Biol* 2016; 26(16): 2090-2100
- 20 Fisher KH, Strutt D. A theoretical framework for planar polarity establishment through interpretation of graded cues by molecular bridges. *Development* 2019; 146(3): 168955

- 21 Lin J, Yue Z. Coupling of apical-basal polarity and planar cell polarity to interpret the Wnt signaling gradient in feather development. *Development* 2018; 145(17): 162792
- 22 Chu CW, Sokol SY. Wnt proteins can direct planar cell polarity in vertebrate ectoderm. *Elife* 2016; 5: e16463
- 23 Humphries AC, Mlodzik M. From instruction to output: Wnt/PCP signaling in development and cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2018; 51: 110-116
- 24 Minegishi K, Hashimoto M, Ajima R, et al. A Wnt5 Activity Asymmetry and Intercellular Signaling via PCP Proteins Polarize Node Cells for Left-Right Symmetry Breaking. *Dev Cell* 2017; 40(5): 439-452
- 25 Casal J, Lawrence PA, Struhl G. Two separate molecular systems, Dachshous/Fat and Starry night/Frizzled, act independently to confer planar cell polarity. *Development* 2006; 133(22): 4561-4572
- 26 Saavedra P, Brittle A, Palacios IM, et al. Planar cell polarity: the Dachshous/Fat system contributes differently to the embryonic and larval stages of *Drosophila*. *Biol Open* 2016; 5(4): 397-408
- 27 Zakaria S, Mao Y, Kuta A, et al. Regulation of neuronal migration by Dchs1-Fat4 planar cell polarity. *Curr Biol* 2014; 24(14): 1620-1627
- 28 Pan G, Feng Y, Ambegaonkar AA, et al. Signal transduction by the Fat cytoplasmic domain. *Development* 2013; 140(4): 831-842
- 29 Casal J, Ibanez-Jimenez B, Lawrence PA. Planar cell polarity: the prickly gene acts independently on both the Ds/Ft and the Stan/Fz systems. *Development* 2018; 145(18): 168112
- 30 Wang Y, Chang H, Rattner A, et al. Frizzled Receptors in Development and Disease. *Curr Top Dev Biol* 2016; 117:113-139
- 31 Nishimura T, Honda H, Takeichi M. Planar cell polarity links axes of spatial dynamics in neural-tube closure. *Cell* 2012; 149(5): 1084-1097
- 32 Yu J, Chen L, Cui B, et al. Wnt5a induces ROR1/ROR2 heterooligomerization to enhance leukemia chemotaxis and proliferation. *J Clin Invest* 2016; 126(2): 585-598
- 33 Han C, Li J, Wang C, et al. Wnt5a Contributes to the Differentiation of Human Embryonic Stem Cells into Lentoid Bodies Through the Noncanonical Wnt/JNK Signaling Pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59(8): 3449-3460
- 34 Ambegaonkar AA, Irvine KD. Coordination of planar cell polarity pathways through Spiny-legs. *Elife* 2015; 4: e09946
- 35 Sadeqzadeh E, de Bock CE, Thorne RF. Sleeping giants: emerging roles for the fat cadherins in health and disease. *Med Res Rev* 2014; 34(1): 190-221
- 36 Saburi S, Hester I, Goodrich L, et al. Functional interactions between Fat family cadherins in tissue morphogenesis and planar polarity. *Development* 2012; 139(10): 1806-1820
- 37 Cvekl A, Zhang X. Signaling and Gene Regulatory Networks in Mammalian Lens Development. *Trends Genet* 2017; 33(10): 677-702
- 38 Carvajal-Gonzalez JM, Roman AC, Mlodzik M. Positioning of centrioles is a conserved readout of Frizzled planar cell polarity signalling. *Nat Commun* 2016; 7: 11135
- 39 Haupt A, Minc N. How cells sense their own shape-mechanisms to probe cell geometry and their implications in cellular organization and function. *J Cell Sci* 2018; 131(6): 214015
- 40 Matakatsu H, Blair SS, Fehon RC. Size does matter. *Cell Cycle* 2017; 16(10): 907-908
- 41 Hale R, Strutt D. Conservation of Planar Polarity Pathway Function Across the Animal Kingdom. *Annu Rev Genet* 2015; 49: 529-551
- 42 Cvekl A, Ashery-Padan R. The cellular and molecular mechanisms of vertebrate lens development. *Development* 2014; 141(23): 4432-4444
- 43 Lang RA, Herman K, Reynolds AB, et al. p120-catenin-dependent junctional recruitment of Shroom3 is required for apical constriction during lens pit morphogenesis. *Development* 2014; 141(16): 3177-3187
- 44 Muccioli M, Qaisi D, Herman K, et al. Lens placode planar cell polarity is dependent on Cdc42-mediated junctional contraction inhibition. *Dev Biol* 2016; 412(1): 32-43
- 45 Piatigorsky J. Lens differentiation in vertebrates: A review of cellular and molecular features. *Differentiation* 1981; 19(3): 134-153
- 46 Rasiah PK, Maddala R, Bennett V, et al. Ankyrin-G regulated epithelial phenotype is required for mouse lens morphogenesis and growth. *Dev Biol* 2019; 446(1): 119-131
- 47 Tang LY, Yamashita M, Coussens NP, et al. Ablation of Smurf2 reveals an inhibition in TGF-beta signalling through multiple mono-ubiquitination of Smad3. *EMBO J* 2011; 30(23): 4777-4789
- 48 Narimatsu M, Bose R, Pye M, et al. Regulation of planar cell polarity by Smurf ubiquitin ligases. *Cell* 2009; 137(2): 295-307
- 49 Sugimura K, Ishihara S. The mechanical anisotropy in a tissue promotes ordering in hexagonal cell packing. *Development* 2013; 140(19): 4091-4101
- 50 Chauhan BK, Lou M, Zheng Y, et al. Balanced Rac1 and RhoA activities regulate cell shape and drive invagination morphogenesis in epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(45): 18289-18294
- 51 Chamberlain CG, Meavoy JW. Induction of lens fibre differentiation by acidic and basic fibroblast growth factor (FGF). *Growth Factors* 1989; 1(2): 125-134
- 52 Zhao G, Wojciechowski MC, Jee S, et al. Negative regulation of TGFbeta-induced lens epithelial to mesenchymal transition (EMT) by RTK antagonists. *Exp Eye Res* 2015; 132: 9-16
- 53 Tan X, Zhu Y, Chen C, et al. Sprouty2 Suppresses Epithelial-Mesenchymal Transition of Human Lens Epithelial Cells through Blockade of Smad2 and ERK1/2 Pathways. *PLoS One* 2016; 11(7): e0159275
- 54 Newitt P, Boros J, Madakashira BP, et al. Sef is a negative regulator of fiber cell differentiation in the ocular lens. *Differentiation* 2010; 80(1): 53-67
- 55 Shin EH, Zhao G, Wang Q, et al. Sprouty gain of function disrupts lens cellular processes and growth by restricting RTK signaling. *Dev Biol* 2015; 406(2): 129-146
- 56 Zhao G, Bailey CG, Feng Y, et al. Negative regulation of lens fiber cell differentiation by RTK antagonists Spry and Spred. *Exp Eye Res* 2018; 170: 148-159
- 57 Susanto A, Zhao G, Wazin F, et al. Spred negatively regulates lens growth by modulating epithelial cell proliferation and fiber differentiation. *Exp Eye Res* 2019; 178: 160-175
- 58 Meavoy JW, Dawes LJ, Sugiyama Y, et al. Intrinsic and extrinsic regulatory mechanisms are required to form and maintain a lens of the correct size and shape. *Exp Eye Res* 2017; 156: 34-40
- 59 Jones W, Rodriguez J, Bassnett S. Targeted deletion of fibrillin-1 in the mouse eye results in ectopia lentis and other ocular phenotypes associated with Marfan syndrome. *Dis Model Mech* 2019; 12(1): 037283
- 60 Maddala R, Nagendran T, Lang RA, et al. Rap1 GTPase is required for mouse lens epithelial maintenance and morphogenesis. *Dev Biol* 2015; 406(1): 74-91
- 61 Maddala R, Chauhan BK, Walker C, et al. Rac1 GTPase-deficient mouse lens exhibits defects in shape, suture formation, fiber cell migration and survival. *Dev Biol* 2011; 360(1): 30-43
- 62 Sahu M, Sharma R, Yadav S, et al. Lens specific RLIP76 transgenic mice show a phenotype similar to microphthalmia. *Exp Eye Res* 2014; 118: 125-134