

# Wnt信号途径与心脏发育及病理条件下成体心脏的修复功能

唐国华

(南华大学生命科学研究中心,湖南省衡阳市 421001)

[关键词] Wnt信号途径; 心脏发育; 心脏组织重构

Wnt家族基因高度保守。其编码脂质修饰的糖蛋白能与跨膜受体结合,激活膜内信号途径。当Wnt蛋白缺乏时,APC/Axin/CK-1复合体磷酸化细胞质中的 $\beta$ -Catenin,  $\beta$ -Catenin降解;当Wnt蛋白存在时,与跨膜受体Frizzled和共受体LRP-5/6结合,细胞质中的 $\beta$ -Catenin不被降解,转入核内,与TCF/LEF蛋白作用调控下游基因表达。相反,非经典Wnt信号途径不依赖于 $\beta$ -Catenin,非经典Wnt信号途径分为Wnt/Ga<sup>2+</sup>信号途径和Wnt/JNK信号途径。Wnt信号途径对心肌细胞特化与早期心脏形态发育过程的作用。Wnt信号途径对脊椎动物早期心脏的分化与形态发生有及其重要的作用。心脏发育早期,经典Wnt/ $\beta$ -Catenin信号途径激活;心脏发育后期,经典Wnt/ $\beta$ -Catenin信号需要被抑制。同时,非经典Wnt信号途径通过抑制经典Wnt信号途径,促进心肌分化;调控钙粘素介导的细胞粘附性和细胞极性,促进心脏形态发生,参与心脏早期发育的调控。④心管发育成四腔室心脏过程中,Wnt信号途径的作用。胚胎发育晚期,Wnt信号途径参与了心脏流出道、瓣膜、以及传导系统的发育。在心脏发育中,心脏神经嵴细胞的作用十分重要;而Wnt信号途径与此细胞的特异性增殖有关。Wnt通过激活 $\beta$ -Catenin,激发转录因子Pitx2的表达;Pitx2调节细胞周期蛋白Cyclin D2的表达。非经典Wnt信号途径与流出道邻近区域的发育相关。PCP信号途径参与了其各个发育过程中形态发生。将APC或者Dkk-1的mRNA注射入野生型胚胎,抑制 $\beta$ -Catenin信号途径,导致心内膜垫的完全缺失。在野生型胚胎心脏中, $\beta$ -Catenin在特定的内膜形成区域有表达。因此,经典Wnt信号途径对心内膜垫的形成是必需的。在心脏瓣膜形成过程中,Wnt9a和Frizzled-b(经典Wnt信号途径拮抗物)具有极其重要的作用。Wnt9a作为增殖促进因子,由心内膜细胞分泌。间充质细胞中Frz能抑制Wnt诱导的细胞增殖,调控内膜垫的生长。当Wnt信号途径下调,可促进间充质细胞分化,而间充质细胞对瓣叶的形成至关重要。 $\beta$ -Catenin信号途径也起着重要作用。房室管区域上皮细胞-间充质细胞转分化伴随着 $\beta$ -Catenin信号途径上调。心内膜 $\beta$ -Catenin不表达,心脏瓣膜就不能形成。细胞缺失 $\beta$ -Catenin, $\alpha$ SMA表达微弱,表明TGF $\beta$ 2诱导的上皮细胞-间充质细胞转分化依赖于 $\beta$ -Catenin信号途径。 $\beta$ -Catenin信号途径与TGF $\beta$ 2信号途径相互协调参与调控,在心脏瓣膜形成中起着至关重要的作用。心管形成时,心脏传导系统开始发育。心脏传导系统的第一个功能元件是窦房结的原基,即心脏起搏点,位于线性心管的窦房结区域。在心脏环化与腔室形成

区域,心脏传导系统进一步发育。心脏传导系统与心肌层的细胞都起源于同一前体细胞系。内皮素 1 处理的胚胎心肌细胞能激发浦肯野氏纤维的发育。内皮素 1 处理鸡环化的心脏, Wnt-7a 和 Wnt-11 表达上调。因此, Wnt 信号途径参与了心脏传导系统希氏束和浦肯野氏纤维的形成。Wnt 蛋白与心外膜和心肌层之间的信号转导有关。在心外膜、心脏神经嵴和心内膜中, 组织特异性敲除类维生素受体 (RXR $\alpha$ )。心外膜缺失 RXR $\alpha$  时, 心肌层变薄, Wnt-9b 和 FGF-2 对 RXR $\alpha$  信号途径迅速做出反应, 心外膜的 Wnt-9b 上调心肌层的 FGF-2, 诱导心肌层增殖。所以, 心外膜和心肌层之间的信号传递中, Wnt 信号途径起着重要作用。(四)病理条件下, 成体心脏组织重构过程中, Wnt 信号途径的作用。在心肌梗死愈合过程中, Wnt 信号途径的作用极其重要。兔子心肌梗死模型中, Frizzled-2 在肌纤维母细胞中表达, 且此细胞会迁移至梗死区域; 而 Dvl1 基因也在此种细胞发现有表达。Dvl1 被敲除的小鼠, 其心肌细胞的  $\beta$ -Catenin 表达水平降低, 特别是在梗死区域, 梗死区不能被修复。心肌梗死后的基因表达图谱分析显示 Wnt 信号途径的表达上调, 表明 Wnt 信号途径在梗塞愈合过程中起着重要的作用。另有研究发现, 心肌梗死后, 小鼠 sFRP-1 (Wnt 抑制子) 过表达可减小梗死区, 表明 Wnt 抑制子 sFRP-1 对心脏的保护功能。故 Wnt 信号途径在心肌梗塞愈合过程中有着极其重要的作用。

[基金项目] 湖南省自然科学基金 (06jj5058) 资助

(此文编辑 文玉珊)