

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.033

低氧诱导因子 2 α 的研究进展*韩永建¹综述,常荣^{2 Δ} 审校

(1. 青海大学研究生院, 西宁 810016; 2. 青海省人民医院心内科, 西宁 810007)

[关键词] 低氧诱导因子 2 α ; 生理; 疾病

[中图分类号] R339.5

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)34-4855-04

低氧诱导因子 2 α (hypoxia inducible factor 2 α , HIF-2 α), 又称为内皮 PAS 区域 1 (endothelial PAS domain protein 1, EPAS1), 由 Tian 等^[1]于 1997 年发现, 主要存在于内皮细胞中。近年国内外的研究表明, HIF-2 α 作为低氧调节通路中的重要调控因子, 首先能够维持藏族人低的血红蛋白浓度, 在高原居民对缺氧环境的适应方面起着重要作用; 其次还发现其在铁代谢、红细胞生成等生理方面也起着重要作用, 此外还与一些疾病的发生有关。然而近年来的大部分研究主要集中在 HIF-2 α 在生理方面的所起作用, 而对具体的信号通路及调控基因没有阐述清楚, 因此进一步加强对 HIF-2 α 在疾病发生过程中作用机制的研究, 不仅有助于加深对于疾病的认识, 而且有助于临床医师从基因蛋白水平辅助诊治疾病。本文主要叙述 HIF-2 α 在生理及其相关疾病中的研究进展。

1 HIF-2 α 的结构

HIF-2 作为低氧诱导因子家族成员, 是由 HIF-2 α 亚基与 HIF-1 β 亚基共同组成的异源二聚体蛋白质复合物, 其中 β 亚基能够持续表达, 可能与保持 HIF-2 的结构稳定性有关; α 亚基是由低氧诱导的, 能够与芳香烃受体核转运蛋白相结合。常氧下 α 亚基与希佩尔-林道蛋白结合而降解, 低氧能够使 α 亚基稳定并通过核转位与 HIF-1 β 形成二聚体, 然后与 5' 或 3' 端目的基因增强子低氧反应元件结合而起作用^[2]。研究发现 HIF-2 α 基因位于人类的 2 号染色体 p16-21 区。

2 HIF-2 α 的分布与靶基因

HIF-2 α 在不同的组织中表达水平不同, 主要分布在血流丰富的细胞中, 例如血管内皮细胞、胎肺成纤维细胞, 而在白细胞中分布较少且含量低。HIF-2 α 的靶基因涉及胎肺成熟、肿瘤血管生长、铁代谢、肝脏生长等方面, 主要是通过靶基因启动子或增强子上的低氧反应元件结合而起作用。

3 HIF-2 α 在生理方面作用

HIF-2 α 可通过一系列靶基因如二价金属离子转运体 1、促红细胞生成素、纤溶酶原激活物抑制剂 1、肝富集基因 1 等在铁代谢、红细胞生成、血管生长、低氧适应、胎肺成熟、肝脏生长等生理方面起着重要作用。

3.1 HIF-2 α 与铁代谢 贫血疾病组织中铁的累积可能和下列 3 种机制有关: 反复输血、铁吸收增加、慢性溶血^[3], 铁负荷超载将会提高患者的发病率和病死率^[4]。Anderson 等^[3]通过对老鼠模型的研究发现肠内低氧会导致 HIF-2 α 激活, 进而提升二价金属离子转运体 1 (divalent metal transporter 1, DMT1) 的表达, 造成组织中铁聚集, 抑制 HIF-2 α 或者 DMT1 能够减少 β -地中海贫血和溶血性贫血组织中铁的聚集。Mastrogian-

naki 等^[5]通过对铁调素基因敲除小鼠研究发现, 十二指肠 HIF-2 α 缺失的老鼠膜铁转运蛋白 (ferroportin, FPN) 的水平下降很明显, 基因敲除的小鼠肝脏和胰腺内非血红素铁的聚集下降很明显, HIF-2 α 有助于遗传血色病老鼠肠内铁的吸收。这些研究表明 HIF-2 α 可通过靶基因促进铁的吸收, 能够为贫血类疾病的治疗提供一种新的方法。

研究发现, 铁吸收与转运主要基因是 DMT1、十二指肠细胞色素 B (duodenal cytochrome b, DCYTB) 和 FPN。Mastrogianaki 等^[6]通过肠道上皮细胞 HIF-2 α 与 HIF-1 α 基因敲除老鼠比较后发现, HIF-1 α 造成转运葡萄糖转运体 1 减少了 55%, 但是并没有影响铁相关基因的表达; 然而 HIF-2 α 基因缺失的老鼠减少了 DMT1、IRE(80%)、DCYTB(85%) 和 FPN 的表达, 这些数据表明 HIF-2 α 与肠内铁的吸收有关。Das 等^[7]的研究发现, 肠内 HIF-2 α 缺失的老鼠能够防止组织中铁的聚集。以上相关研究表明, HIF-2 α 可通过铁吸收与转运相关的基因在肠内铁的吸收方面起着重要作用。

3.2 HIF-2 α 与红细胞生成 人类 3 种低氧诱导因子通路蛋白的突变能够引起红细胞增多 (HIF-2 α 、希佩尔林道肿瘤抑制蛋白、脯氨酰羟化酶域蛋白 2)^[8]。Kapitsinou 等^[9]通过 HIF-2 基因失活的基因敲除小鼠研究发现实验组 (HIF-2 失活组) 老鼠平均红细胞数量为 $(5.27 \pm 0.12) \times 10^6 / \mu\text{L}$, 平均红细胞压积 $24.0\% \pm 0.6\%$, 促红细胞生成素 (EPO) $(116 \pm 12) \text{ pg/mL}$, 对照组的分别为 $(9.89 \pm 0.19) \times 10^6 / \mu\text{L}$, $46\% \pm 1\%$ 和 $(166 \pm 9) \text{ pg/mL}$, 此项研究表明低氧诱导的肾脏 EPO 生成依赖 HIF-2, 在缺少肝脏 HIF-2 的情况下肾脏 HIF-2 将会作为血浆 EPO 生成的主要调节因子。

Perrotta 等^[10]发现了一种新的 HIF-2 α 突变, 这种突变可能与遗传性红细胞增多症有关, 并且认为 HIF-2 α 基因突变而引起的红细胞增多不仅仅是由于 EPO 的升高, 还可能受不同的细胞表型的影响。Percy 等^[11]报道了两种 HIF-2 α 基因的非同义突变 (M535T、F540L), 这两种突变都与红细胞增多有关。Tan 等^[12]塑造出 HIF-2 α 基因 G356W 位点错义突变的老鼠, 发现这些老鼠展现出了高的红细胞增多与肺动脉高压, 这些发现证明了 HIF-2 α 错义突变是红细胞增多的一个原因。Van Wijk 等^[13]发现了 HIF-2 α 基因 Asp539Glu 位点的突变可能与人类红细胞增多有关。以上研究表明 HIF-2 α 通过肾脏 EPO 促进了红细胞的生成, HIF-2 α 基因的突变可能会引起红细胞增多, 表明 HIF-2 α 在红细胞生成中起重要作用。

3.3 HIF-2 α 与血管生长 HIF-2 α 能够促进血管生长, Favier 等^[14]运用免疫组化的方法分析并检测了 PECAM/CD31 内皮

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360301); 青海省应用基础研究计划资助项目 (2013-Z-743)。 作者简介: 韩永健 (1986-), 住院医师, 在读硕士, 主要从事心血管临床与基础的研究。 Δ 通讯作者, E-mail: qhschangrong@126.com。

标记物后发现, HIF-2 α (1-485)组的肿瘤血管形成明显减少, 而 HIF-2 α 组血管是增生的, 肿瘤血管量化显示 HIF-2 α 组血管密度明显比对照组多(19 d 增多了 96%, 28 d 增多了 63%)。Geis 等^[15]的研究也证实了这一点, 通过制作 HIF-2 α 与 HIF-1 α 基因敲除的 HepG2 细胞并且培养, 结果发现共培养的 HIF-2 α 敲除的细胞组血管是减少的; 然而 HIF-1 α 敲除的没有影响, 微阵列分析纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)是 HIF-2 α 的靶基因, PAI-1 敲除的 HepG2 细胞血管生成亦是减少的。上述研究证实了 HIF-2 α 可以通过靶基因 PAI-1 促进血管的形成, 肿瘤生长过程中需要新生的血管提供营养, 这可以为肿瘤的治疗提供新的策略。

3.4 HIF-2 α 与低氧适应 HIF-2 α 涉及到低氧反应, 并且被认为在藏族低氧适应方面起重要作用, 然而具体的适应分子机制还不清楚。Xu 等^[16]的研究发现藏族单核苷酸多态性位点 rs56721780:G>C 和启动子区域插入缺失与非藏族低海拔人相比有差异; rs56721780:G>C 能够调节 HIF-2 α 基因的转录, 被认为是一种新的转录阻遏物; rs56721780:G>C 的 CC 基因型与-742 插入缺失基因型与 HIF-2 α 和赖氨酸表达有关, 同时与藏族婴儿高的出生体质量有关, 表明 HIF-2 α 基因在胎儿生长和藏族人高海拔低氧适应有关。

3.5 HIF-2 α 与胎肺成熟 HIF-2 α 可以促进胎肺的成熟, 呼吸窘迫综合征是早产儿常见而且严重的并发症, 主要是由于肺泡表面活性物质产生过少引起的。研究表明, HIF-2 α 缺失的新生鼠由于肺泡 2 型细胞没能产生足够的表面活性物质, 而患上了严重的呼吸窘迫综合征, 而且血管内皮生长因子的水平在 HIF-2 α 缺陷的老鼠是减少的, 产后通过滴注血管生长因子能够刺激糖原转化为表面活性物质能够防止呼吸窘迫综合征的发生^[17]。由此可见, HIF-2 α 通过靶基因血管内皮生长因子调节了胎肺的成熟。Woik 等^[18]的研究发现, HIF-2 α 与 HIF-1 α 在后期胚胎肺的发育方面起着重要作用, KLEIP 能够调节 HIF-2 α 基因的转录, KLEIP^{-/-}的新生鼠由于低通气、2 型肺泡细胞不成熟与表面活性物质减少而死于呼吸衰竭。由此可见, HIF-2 α 通过血管内皮生长因子在血管胎肺成熟过程中起着重要作用, 为早产儿呼吸窘迫综合征的治疗提供了新的方法。

3.6 HIF-2 α 与肝脏的生长 肝脏在代谢、解毒、消化与维持内环境稳定等方面起着重要作用。Lin 等^[19]通过斑马鱼的胚胎模型发现, 缺少 HIF-2 α 能够阻止肝脏的生长, HIF-2 α 在肝脏生长的过程中调节了肝细胞的增值, 并且论证了缺少 HIF-2 α 能够减少肝富集基因 1(*leg1*)的表达, 而 *leg1* 编码的分泌蛋白在肝脏生长过程中是必需的。另外还发现, HIF-2 α 直接结合到 *leg1* 的启动子区域控制 *leg1* 的表达^[19]。由此可见, HIF-2 α 通过调节斑马鱼胚胎 *leg1* 基因的表达在肝脏生长中起着重要作用。

4 HIF-2 α 在疾病形成过程中作用

目前发现 HIF-2 α 某些位点突变在低氧性肺动脉高压形成中起着重要作用, 另外还发现其与类风湿性关节炎、肿瘤生长、慢性阻塞性肺疾病等疾病有关。

4.1 HIF-2 α 与低氧性肺动脉高压 低氧性肺动脉高压发病机制主要是由于低氧引起的肺血管收缩与重塑^[20-21]。Van Patter 等^[22]认为低氧诱导因子的活化可以引起严重的肺动脉高压, 而 HIF-2 α 基因多态性位点造成了高原居民肺动脉的易感性。研究发现, 汉族人的肺动脉高压比藏族人的高, 低氧情况下藏族人肺血管收缩反应迟钝; 同时发现藏族人的 HIF-2 α 基

因是突变的^[22]。Brusselmans 等^[23]研究发现, 杂合子的老鼠在严重低氧情况下能够存活更长时间, 并且可以减少肺血管的重塑及右心室肥厚, 能够预防肺动脉高压的形成。Hickey 等^[24]的实验也证明了这点。这些研究表明, HIF-2 α 某些位点的突变可能在低氧性肺动脉高压形成中起保护作用, 这可能是藏族人能够更好地适应高原低氧环境的一个原因。

Formenti 等^[25]的研究发现 HIF-2 α 获得性功能突变与肺动脉高压、心输出量、心率、肺通气等有关。Tan 等^[12]的研究也证实了这一点。Newman 等^[26]运用全外显子组测序的方法发现了编码 HIF-2 α 的基因 EPAS1 的两种变异, 这两种变异存在于 20 头牛(肺动脉压大于 50 mm Hg)的 75%个体中, 21 头牛(肺动脉压小于 39 mm Hg)的 19%个体中, 在肺动脉压大于 94 mm Hg 的 5 头牛中全部存在, 认为 HIF-2 α 基因的两种变异与安格斯牛的肺动脉高压密切相关。以上研究表明 HIF-2 α 基因的某些位点的突变在低氧性肺动脉高压形成中可能起着重要作用, 然而其具体的机制还不清楚, 需要进一步研究。

4.2 HIF-2 α 与肿瘤 HIF-2 α 与肿瘤增生有关, 体外研究发现 HIF-2 α 可以诱导神经母细胞瘤细胞肥大, 并且能够减少其增值速率, 然而 HIF-2 α (1-485)变异钝化型能够减少细胞体积并且加快细胞的增殖。体内实验发现 HIF-2 α 过高表达的老鼠能够引起肿瘤结节的形成, 结节生长的速度尽管比对照组要慢, 但是高度血管化, 表达 HIF-2 α (1-485)神经母细胞瘤生长快, 但是血管化很差并且很快趋向于坏死^[14]。神经母细胞瘤高表达的 HIF-2 与干细胞特性、转移性疾病和较差的预后有关, 表明 HIF-2 在神经母细胞瘤生物学调控中起着重要作用, 减少 PI3K 的表达可以减少 HIF-2 α mRNA 与蛋白的表达并且能使体外肿瘤血管化减少^[27]。此外 HIF-2 α 也在许多实体肿瘤中也被频繁检测出, 比如肾癌、胶质瘤、膀胱癌、乳腺癌、卵巢癌、头颈部肿瘤等。

4.3 HIF-2 α 与类风湿性关节炎 类风湿性关节炎是一种系统性自身免疫性疾病, 表现为慢性炎症与关节组织的破坏, HIF-2 α 在类风湿性关节炎滑膜内膜表达明显上升, 主要表达在成纤维滑膜细胞上并调节细胞的增殖。关节组织过高表达 HIF-2 α 会导致类风湿性关节炎形成。HIF-2 α 依赖的白细胞介素 6 上调能够刺激 TH17 细胞的分化, 这种细胞在类风湿性关节炎发病机制中起着重要作用^[28]。Huh 等^[29]的研究发现 HIF-2 α 与趋化生长因子在类风湿关节炎关节血管翳与退化的软骨中上升明显, 在原代培养和软骨组织中 HIF-2 α 诱导了软骨细胞趋化因子的表达, 能够调节成纤维滑膜细胞的迁移和浸润; 还发现关节组织中 HIF-2 α 局部缺少情况下能够抑制血管翳的形成, HIF-2 α 基因剔除后能够阻止血管翳的形成。这些发现一方面加深了对类风湿性关节炎的认识, 另一方面可能为类风湿性关节炎治疗提供了新的策略。

4.4 HIF-2 α 与慢性阻塞性肺病 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种复杂的疾病, 已知遗传、表观遗传与环境因素是 COPD 的危险因素并且与疾病的进展有关。Yoo 等^[30]通过综合分析确定了 126 个 COPD 的调节因子, 在这些调节因子中, 仅发现 HIF-2 α 的下游基因与许多 COPD 严重性多基因位点是相重合的。就甲基化与下游基因而言, HIF-2 α 与其他因子相比是独特的。研究发现 HIF-2 α 在 COPD 患者肺组织中的水平是降低的, 同时在暴露于香烟环境中的老鼠发现 HIF-2 α 基因的表达也降低的, HIF-2 α 基因甲基化后 HIF-2 α 表达是降低的, 甲基化的 HIF-2 α 基因与 COPD 的严重程度有关, 然而目前的生理机制还不清楚^[30]。

5 展 望

综上所述, HIF-2 α 一方面在铁代谢、低氧适应、低氧性肺动脉高压形成、胎肺成熟、红细胞生成、肝脏生长等生理方面起着重要作用, 另一方面还与某些疾病如 COPD、肿瘤、类风湿性关节炎有关。然而目前国内外的研究对于 HIF-2 α 在生理方面及疾病形成过程中的作用机制研究还不是很清楚, 尤其是在具体的信号通路及基因调控等方面有待于进一步研究。深入研究 HIF-2 α 在生理方面与疾病发病中的作用机制不仅能够加深对于疾病的认识, 而且能够为疾病的诊断与治疗带来新的方法, 同时可以为高原病的预防与治疗提供新的策略。

参考文献

- [1] Tian H, Mcknight SL, Russell DW. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells[J]. *Genes Dev*, 1997, 11(1):72-82.
- [2] Kumar H, Choi DK. Hypoxia inducible factor pathway and physiological adaptation: a cell survival pathway? [J]. *Mediators Inflamm*, 2015(3):584758.
- [3] Anderson ER, Taylor M, Xue X, et al. Intestinal HIF2 α promotes tissue-iron accumulation in disorders of Iron overload with anemia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(50):E4922-E4930.
- [4] Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, et al. Elevated liver Iron concentration is a marker of increased morbidity in patients with β thalassemia intermedia[J]. *Haematologica*, 2011, 96(11):1605-1612.
- [5] Mastrogianaki M, Matak P, Delga S, et al. Deletion of HIF-2 α in the enterocytes decreases the severity of tissue Iron loading in hepcidin knockout mice[J]. *Blood*, 2012, 119(2):587-590.
- [6] Mastrogianaki M, Matak P, Keith B, et al. HIF-2 α , but not HIF-1 α , promotes Iron absorption in mice[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(5):1159-1166.
- [7] Das N, Xie L, Ramakrishnan S K, et al. Intestine-specific disruption of hypoxia-inducible factor (HIF)-2 α improves anemia in sickle cell disease[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(39):23523-23527.
- [8] Franke K, Gassmann M, Wielockx B. Erythrocytosis: the HIF pathway in control[J]. *Blood*, 2013, 122(7):1122-1128.
- [9] Kapitsinou PP, Liu Q, Unger TL, et al. Hepatic HIF-2 regulates erythropoietic responses to hypoxia in renal anemia[J]. *Blood*, 2010, 116(16):3039-3048.
- [10] Perrotta S, Stiehl DP, Punzo F, et al. Congenital erythrocytosis associated with gain-of-function HIF2A gene mutations and erythropoietin levels in the normal range[J]. *Haematologica*, 2013, 98(10):1624-1632.
- [11] Percy MJ, Chung YJ, Harrison C, et al. Two new mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(4):439-442.
- [12] Tan Q, Kerestes H, Percy MJ, et al. Erythrocytosis and pulmonary hypertension in a mouse model of human HIF2A gain of function mutation[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(24):17134-17144.
- [13] Van Wijk R, Sutherland S, Van Wesel AC, et al. Erythrocytosis associated with a novel missense mutation in the HIF2A gene[J]. *Haematologica*, 2010, 95(5):829-832.
- [14] Favier J, Lapointe S, Maliba R, et al. HIF2 α reduces growth rate but promotes angiogenesis in a mouse model of neuroblastoma[J]. *BMC Cancer*, 2007, 7(1):139.
- [15] Geis T, Döring C, Popp R, et al. HIF-2 α -dependent PAI-1 induction contributes to angiogenesis in hepatocellular carcinoma[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 331(1):46-57.
- [16] Xu XH, Huang XW, Qun L, et al. Two functional loci in the promoter of EPAS1 gene involved in high-altitude adaptation of Tibetans[J]. *Sci Rep*, 2014(4):7465.
- [17] Compennolle V, Brusselmans K, Acker T, et al. Loss of HIF-2 α and inhibition of VEGF impair fetal lung maturation, whereas treatment with VEGF prevents fatal respiratory distress in premature mice [J]. *Nat Med*, 2002, 8(7):702-710.
- [18] Woik N, Dietz CT, Schäker K, et al. Kelch-like ECT2-interacting protein KLEIP regulates late-stage pulmonary maturation via Hif-2 α in mice[J]. *Dis Model Mech*, 2014, 7(6):683-692.
- [19] Lin TY, Chou CF, Chung HY, et al. Hypoxia-inducible factor 2 α is essential for hepatic outgrowth and functions via the regulation of leg1 transcription in the zebrafish embryo[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e101980.
- [20] Shimoda LA, Laurie SS. Vascular remodeling in pulmonary hypertension[J]. *J Mol Med*, 2013, 91(3):297-309.
- [21] Maggiorini M, Léon-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension: a pathophysiological entity to different diseases[J]. *Eur Respir J*, 2003, 22(6):1019-1025.
- [22] Van Patot MC, Gassmann M. Hypoxia: adapting to high altitude by mutating EPAS-1, the gene encoding HIF-2 α [J]. *High Alt Med Biol*, 2011, 12(2):157-167.
- [23] Brusselmans K, Compennolle V, Tjwa M, et al. Heterozygous deficiency of hypoxia-inducible factor-2 α protects mice against pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction during prolonged hypoxia[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2003, 111(10):1519-1527.
- [24] Hickey MM, Richardson T, Wang T, et al. The von Hippel-Lindau chuvash mutation promotes pulmonary hypertension and fibrosis in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(3):827-839.
- [25] Formenti F, Beer PA, Croft QP, et al. Cardiopulmonary function in two human disorders of the hypoxia-inducible factor (HIF) pathway: von Hippel-Lindau disease and HIF-2 α gain-of-function mutation [J]. *FASEB J*, 2011, 25(6):2001-2011.
- [26] Newman JH, Holt TN, Cogan JD, et al. Increased prevalence of EPAS1 variant in cattle with high-altitude pulmonary hypertension[J]. *Nat Commun*, 2015(6):6863.
- [27] Mohlin S, Hamidian A, Von Stedingk K, et al. PI3K-mTORC2 but not PI3K-mTORC1 Regulates Transcription of HIF2A/EPAS1 and Vascularization in Neuroblas-

toma[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(21):4617-4628.

[28] Ryu JH, Chae CS, Kwak JS, et al. Hypoxia-inducible factor-2 α is an essential catabolic regulator of inflammatory rheumatoid arthritis [J]. *PLoS Biol*, 2014, 12(6): e1001881-e1001881.

[29] Huh YH, Lee G, Lee KB, et al. HIF-2 α -induced chemokines stimulate motility of fibroblast-like synoviocytes and chondrocytes into the cartilage-pannus interface in

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.034

experimental rheumatoid arthritis mouse models[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1):302.

[30] Yoo S, Takikawa S, Geraghty P, et al. Integrative analysis of DNA methylation and gene expression data identifies EPAS1 as a key regulator of COPD[J]. *PLoS Genet*, 2015, 11(1):e1004898.

(收稿日期:2016-06-26 修回日期:2016-08-14)

经典 Wnt/ β -catenin 信号通路在神经干细胞增殖和分化中的作用*

朱将虎 综述, 母得志 Δ 审校

(四川大学华西第二医院儿科, 成都 610000)

[关键词] 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路; 神经干细胞; 增殖; 分化

[中图分类号] R741.05

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)34-4858-03

Wnt 信号通路是调控细胞增殖、分化的关键途径, 在胚胎发育中起重要作用。这一通路最早发现于果蝇, 为无翅基因(wingless)^[1]。后来, 在小鼠乳腺肿瘤中发现 int-1 蛋白^[2], 可在细胞间传递增殖和分化信号, 并在小鼠胚胎发育中也有重要作用, 为果蝇无翅基因的同源物^[3], 所以两者统一称为 Wnt 基因家族。

Wnt 信号通路是一条在进化上保守, 且相当复杂的通路, 在细胞增生、细胞分化、细胞形态、细胞黏附、细胞运动和机体发育等过程中起着重要调节作用^[4-7]。特别对外周及中枢神经系统的发育、分化及可塑性等起重要影响。另外, 许多疾病与 Wnt 信号通路的异常也密切相关, 深入研究 Wnt 信号通路, 有助于理解相关疾病情况, 并有望通过调节此通路来辅助诊断或治疗。

Reynolds 等^[8]从成年鼠脑分离出神经干细胞(neural stem cells, NSCs), 突破了成年哺乳动物神经元不能再生的观念。NSCs 是神经系统具有自我更新能力、能产生各种神经细胞(如神经元和各种神经胶质细胞)的多能干细胞, 对神经系统的发生和发育起重要作用。近年研究还发现, 在中枢神经系统损伤性疾病、遗传性神经系统疾病(如亨廷顿舞蹈病)和神经系统退行性疾病(如阿尔茨海默病、帕金森病)等治疗中, NSCs 已展现良好的潜力^[9-12]。NSCs 的增殖和分化受到复杂的调控系统调控, 包括自身基因和外来信号的互相作用。尽管这方面的机制尚未完全研究清楚, 但是目前已证实 Wnt 信号通路对其调控有重要作用。

1 Wnt 信号通路

1.1 基本结构 Wnt 信号通路至少有 4 条: (1) canonical Wnt/ β -catenin pathway(经典 Wnt/ β -连环蛋白信号通路); (2) Wnt/polarity pathway or planar cell polarity pathway(平面细胞极性通路); (3) Wnt/ Ca^{2+} pathway(Wnt/钙离子信号通路); (4) 调节纺锤体定向和不对称细胞分裂的通路。而在 NSCs 的分化和增殖中主要涉及经典 Wnt/ β -catenin 信号通路。

目前认为经典 Wnt/ β -catenin 信号通路主要由以下几种成分构成: Wnt 配体, 是一类分泌型且富含半胱氨酸的糖蛋白家族, 即 Wnt 分泌蛋白家族, 如 Wnt1、Wnt3a、Wnt7a 等; Wnt 受体, 即卷曲跨膜受体蛋白(Frizzled, Fz)及低密度脂蛋白受体相关蛋白(low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP); 松散蛋白(dishevelled, Dvl/Dsh), 在胞内起传递 Wnt 信号的作用; 酪氨酸激酶 I α (casein kinase I α , CK I α), 糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β), 结肠腺瘤性息肉病基因蛋白(adenomatous polyposis coli, APC), 轴素(Axin), 可形成激酶复合物; β -catenin 是 Wnt 信号向核内传递的关键分子, 无 Wnt 信号时, 被形成的激酶复合物通过磷酸化而降解, 这样细胞中游离的 β -catenin 就维持在低水平; TCF/LEF(T 细胞因子/淋巴增强因子)为转录因子(图 1)。

1.2 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活 近年来研究显示, 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路通过激活核内靶基因的表达调控干细胞系统, 包括皮肤、造血系统和神经系统等^[13-14]。自分泌或旁分泌的 Wnt 蛋白与 Fz 蛋白结合, 促使其与 LRP5/6 相结合, 通过激活 Dvl 蛋白, 将信号传至细胞内, 拮抗了由 CK I α 、GSK-3 β 、APC、Axin 组成的激酶复合物活性; β -catenin 不被降解, 并在细胞质内大量蓄积, 继而进入胞核, 在核内与 TCF/LEF 家族的转录因子结合, 激活 Wnt 信号的相关靶基因转录(图 2)。这一经典信号通路在 NSCs 增殖和分化中起重要作用。

2 经典 Wnt/ β -catenin 信号通路与 NSCs 增殖

经典 Wnt/ β -catenin 信号能调控 NSCs 增殖。Piccin 等^[15]研究表明, 随着年龄的增长, NSCs 细胞池中干细胞数并未变化, 但其增殖能力减弱, 而幼年小鼠干细胞微环境可以逆转其在老年小鼠中的增殖能力, 深入研究其原因, 发现经典 Wnt/ β -catenin 信号通路在老年小鼠干细胞微环境中的表达缺失是其 NSCs 增殖能力减弱的原因。Pei 等^[16]发现, NSCs 体外培养体系中, 激活经典 Wnt/ β -catenin 信号通路可刺激其细胞增殖; 同

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81330016); 四川科技厅公益民生项目(2014SZ0149)。 作者简介: 朱将虎(1982-), 主治医师, 在读博士, 主要从事新生儿疾病的研究。 Δ 通讯作者, E-mail: mudz@scu.edu.cn。