

Wnt/ β -catenin 信号通路与器官纤维化的关系*

石春花, 石明隽**, 王圆圆, 肖 瑛, 张昌志, 孙 兰, 郭 兵

(贵阳医学院 病理生理学教研室, 贵州 贵阳 550004)

[关键词] Wnt; β -catenin; 信号传导; 纤维化

[中图分类号] R730.26 [文献标识码] A [文章编号] 1000-2707(2015)04-0325-05

Wnt 基因是一种原癌基因,1982 年 Nusse 等^[1]在用小鼠乳头瘤病毒(mouse mammary tumor virus, MMTV)诱导小鼠乳腺癌过程中发现了 Wnt 基因,由于该基因的激活依赖 MMTV 的插入(insertion),因此被命名为 Int-1。后研究发现 Int-1 基因与 1973 年 Sharma 报道的果蝇的无翅基因 Wingless (wg)为同源基因,因此将两者合并称为 Wnt 基因^[2]。在人类已发现和经实验证实共有 19 个 Wnt 基因家族成员^[3],其编码的 Wnt 蛋白属于分泌型糖蛋白,根据信号转导的不同方式方式,Wnt 信号转导途径可分为两条:经典 Wnt/ β -catenin 途径(canonical Wnt/ β -catenin signal pathway)和非经典的 Wnt 信号途径(noncanonical Wnt signal pathway),后者又包括 Wnt-平面细胞极性途径(the planar cell polarity, PCP,即 Wnt/PCP 途径)和 Wnt- Ca^{2+} 途径^[4]。Wnt 信号通路参与调控细胞的增殖、分化、凋亡、癌变及机体免疫等生理病理过程。近期研究证实:Wnt 信号通路的异常与肾脏、肝、肺、皮肤等各种组织器官纤维化疾病的发生与进展关系密切。

本文拟对目前认识比较清楚的 Wnt/ β -catenin 信号通路的组成、信号转导过程、调节及其在器官纤维化中的作用做一简要综述。

1 参与 Wnt/ β -catenin 信号通路的主要信号分子

Wnt/ β -catenin 信号通路主要由细胞外因子 Wnt 蛋白、7 次跨膜卷曲蛋白受体佛力子(Frizzled, Fzd)、低密度脂蛋白相关蛋白 5/6 (low density lipoprotein-related proteins 5/6, LRP5/6)、散乱蛋白(dish-eveled, Dvl/Dsh)、糖原合成激酶 3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、结肠腺瘤性息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)、轴蛋白(Axin)、酪蛋白激酶 1 (CK1)、 β -连环蛋白(β -catenin)及核内转录因子 T 细胞因子/淋巴增强因子(TCF/LEF)等信号分子组成^[5]。

1.1 配体 Wnt 蛋白

Wnt 蛋白是由 Wnt 基因编码的一类分泌型糖蛋白,长度约 350 ~ 400 个氨基酸。在脊椎动物进化过程中,Wnt 蛋白序列中氨基酸替换出现的频率极低。即使相关性很高的成对蛋白如 Wnt3 和 Wnt3a、Wnt5a 和 Wnt5b、Wnt7a 和 Wnt7b 等之间的差异早在 400 亿年前就形成,因此,人类同小鼠 Wnt 蛋白比较无明显差异^[6]。

1.1 配体 Wnt 蛋白

Wnt 蛋白既可与自产细胞的膜受体结合发挥自分泌调节作用,也可与邻近细胞的膜受体结合发挥旁分泌调节作用。不同的 Wnt 蛋白既可有相同的作用,也可有不同的效应,这种复杂作用一方面可能是各种 Wnt 蛋白在不同物种、不同组织细胞中表达具有一定特异性,另一方面与 Wnt 蛋白通过结合不同的特异性受体而发挥活性作用有关^[7]。

1.2 接收 Wnt 信号的受体

Fzd 家族是 Wnt 蛋白的特异膜受体,是一类反复 7 次穿越细胞膜的跨膜蛋白,目前发现在哺乳类该家族由 10 个成员组成。Fzd 受体可分为含一段半胱氨酸富集结构域(cysteine-rich ligand-binding domain, CRD)的胞外区、七螺旋跨膜区和胞质内羧基端 3 个部分。其中 CRD 是 Fzd 与 Wnt 蛋白相

* [基金项目] 国家自然科学基金资助项目(编号:81360116);贵州省科技厅基金资助项目[No:黔科合 J 字(2012)2163 号]

** 通信作者 E-mail: smjtyf@126.com

网络出版时间:2015-04-20 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/52.5012.R.20150420.1834.006.html>

结合的部位,CRD 区域氨基酸残基的突变会导致 Fzd 与 Wnt 相互作用的消失^[8]。Wnt 蛋白与 Fzd 受体结合后可将信号传入胞内,并且这种结合有一定特异性。但 Wnt 结合 Fzd 受体后如何启动胞内信号传导过程目前尚不清楚。

另一类受体为 LRP5/6^[9-10]。LRP5/6 是单跨膜蛋白,含有 3 个保守区域,分别为胞外区表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)重复序列和低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein-receptor, LDLR)重复序列、跨膜区以及胞内区。LRP5/6 是 Wnt 辅助膜受体,对启动经典的 Wnt 途径就是必须的,其突变丢失膜内结构域将阻滞 Wnt 传导。LRP5/6 胞外区可结合 Wnt 蛋白和 Fzd 受体相互作用将 Wnt 信号从胞外传入胞内。

1.3 散乱蛋白(disheveled, Dvl/Dsh)

Dvl/Dsh 是 Wnt/ β -catenin 通路信号从受体传递至胞内的中心分子,广泛存在于机体组织细胞胞浆中,由 670 个氨基酸残基组成,是一种磷蛋白,其丝氨酸和苏氨酸残基易受 Wnt 信号激活而被磷酸化,磷酸化的 Dvl/Dsh 定位到细胞膜。不同种属的 Dvl/Dsh 基因已被克隆和测序,通过同源比较发现,Dvl/Dsh 蛋白 3 个高度保守的结构域是激活 Wnt 信号所必须的:N 端的 DIX 结构域,中间 PDZ 结构域及 C 端 DEP 结构域。这 3 个结构域在 Dvl/Dsh 调节信号转导中有不同的功能:Dvl 能通过它的 N 端 DIX 结构域和 PDZ 与 DEP 之间的一部分序列与 Axin 相互作用;PDZ 结构域可与 Fzd 的 C 端一个保守的 SXV 结构相互作用;DEP 结构域是转膜所必需的,DEP 结构域包含一个 PH 结构域,通常 PH 结构域有转膜的功能^[11]。

1.4 β -catenin 降解复合物

β -catenin 降解复合体主要由糖原合酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β)、结肠腺瘤样息肉病基因产物(adenomatous polyposis coli, APC)、Axin、酪蛋白激酶 1(casein kinase 1, CK1)等构成。

GSK3 β 属丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,存在于所有真核生物组织中,GSK3 β 广泛参与各种细胞功能的调节,包括代谢调节、基因表达调节及细胞骨架完整性的维持^[12]。GSK3 β 在 β -catenin 破坏复合体中起关键作用,其主要功能是磷酸化 β -catenin N 端的丝氨酸/苏氨酸后使其可被泛素-蛋白酶体识别而降解,从而调节 β -catenin 的胞内含量、定位和功能^[13-14]。

APC 蛋白家族包括 APC、APC-L/2、H-APC、D-APC、E-APC 等同源物。最早发现且存在较为普遍的蛋白质为 APC,具有 2 844 个氨基酸,分子量约为 300 kD^[15]。APC 蛋白有多个功能区域,其中磷酸化位点及 β -catenin 结合位点在中间区域。 β -catenin 主要结合点位于 1 020 ~ 1 169 位氨基酸之间的 3 个 15 个氨基酸重复片段。此外有个结合位点于 1 342 ~ 2 075 位氨基酸残基之间,该区域包含 7 个 20 个氨基酸重复片段,结合位点受 GSK-3 β 调节。APC 蛋白一个重要的功能是促进 β -catenin 被磷酸化,可调节细胞浆内 β -catenin 水平,对 β -catenin 起到负调节的作用。

体轴抑制因子(axis inhibitor, Axin)基因是 1997 年 Zeng 等^[16]从一种称为 Fused 的天然小鼠突变系基因克隆分析中发现的编码 AXIN 蛋白的基因。Axin 蛋白是正常体轴形成过程中的抑制物,目前发现 Axin 家族有 2 个成员,Axin (Axin1)及其同源物 Axil (Axin like)。Axin 具有与 Wnt 信号途径中许多成员相互结合的蛋白-蛋白结合功能区域,如 N 末端结合 APC 的 RGS 结合区域、蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)结合区域、CKI 结合区域、GSK3 β 结合区域、LRP 结合区域、 β -catenin 结合区域、Dvl 结合区域、Axin 形成寡聚体的区域等。Axin 以支架蛋白的形式在 Wnt 信号转导途径中起负调节作用^[17]。通过 C 末端形成寡聚体是 Axin 调节 β -catenin 所必需的。Axin 如果缺失了 C 末端,即使它能结合 GSK-3 β 和 β -catenin,也不能下调胞内 β -catenin 水平。

CK1 是一种广泛分布于从酵母到人类的真核生物中的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在哺乳动物中 CK1 有 7 个家族成员: α 、 β 、 γ 1、 γ 2、 γ 3、 δ 和 ϵ 。CK1 家族的激酶结构域直接与 Axin 作用,还可直接磷酸化 Dvl。

1.5 β -catenin

catenin 分为 α 、 β 、 δ 3 个亚型,其中 β -catenin 是 CTNNB1 基因产生的大小为 88kD 的一种多功能蛋白质。德国细胞生物学家 Walt Birchmeier 于 1980 作为一种黏附分子首先发现的。 β -catenin 由 781 个氨基酸组成,含 12 个 Armadillo (arm) 重复区及独特的 N 末端和 C 末端结构。其 12 个 Armadillo (arm) 重复区形成的 36 个 α -螺旋在空间结构中围成一个棒状的超螺旋结构,这种超螺旋结构在与其它蛋白如 APC、Axin、Tcf/Lef 的结合过程中起着重要作用。 β -catenin 的 N 端由 130 个氨

氨基酸组成,富含 Ser/Thr 残基,控制着 β -catenin 的稳定性,C 端由 100 个氨基酸组成,调节下游靶基因的转录^[18]。 β -catenin 存在于 3 个不同的亚细胞区域:细胞膜黏连接处、游离细胞质、细胞核。 β -catenin 在细胞中具有双重作用:一是通过与细胞膜上钙黏蛋白 cadherin 相互作用,参与细胞间黏附,发生侵袭和转移;另一作用是作为经典 Wnt 信号通路中最重要的信息分子,调控细胞生长、分化和凋亡等^[19-20]。

1.6 核内转录因子 (T cell factor/lymphoid enhancer factor, Tcf/Lef)

Tcf/Lef 蛋白是序列特异的 DNA 结合蛋白,在 Wnt 经典通路激活时用来把 β -cat 定位于 Wnt 靶基因的启动子部位。Tcf/Lef 可从 3 个水平激活 Wnt 靶基因。初始水平包括效应器(如 MMP-7)、转录调节器(如 c-myc)和信号通路调节器(如 VEGF);次级水平包括效应器(如 c-myc 的靶基因 p21)及定向信号通路(如 VEGF 的受体酪氨酸激酶途径);第 3 水平包含定向信号通路的靶基因(如 VEGF 靶基因 DSCR1)。已证实活化的 Wnt 信号通路至少有 20 多种靶基因,包括细胞增殖调控基因、发育控制基因和与肿瘤发生相关基因,且不断发现有新的靶基因存在,调控细胞的增殖和分化。

2 Wnt/ β -catenin 信号转导的基本过程

当没有 Wnt 信号时,胞质内 GSK3 β 、APC、Axin 与 β -catenin 形成降解复合体,GSK3 β 对 β -catenin 的丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化,磷酸化的 β -catenin 被转导素(β -TrCP)特异识别后经泛素-蛋白酶途径降解。当 Wnt 信号存在时,Wnt 与细胞表面受体 Fzd 和共受体 LRP5/6 结合,激活 Dsh,激活的 Dsh 通过募集 Axin 而使降解复合体解体,GSK3 β 不能对 β -catenin 磷酸化, β -catenin 被降解而在胞质内聚集,当 β -catenin 积累到一定程度,从胞质转位至核内,与 Tcf/Lef 结合,形成转录复合体,进而激活细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)、c-Myc 等靶基因的表达^[21]。

3 Wnt/ β -catenin 信号转导的调节

β -catenin 是经典 Wnt 信号通路的效应因子,在细胞内的水平受降解蛋白类和拮抗降解蛋白类的正向或负向调节。

Wnt 蛋白、Fzd 受体、Dsh/Dvl 的表达增加可阻断 β -catenin 磷酸化和泛素化,引起 β -catenin 在胞质内积累而进入细胞核,使得该信号通路过度激活,故被认为是 Wnt/ β -catenin 信号转导途径的正性调节子,LRP5/6 作为辅助受体参与了这一过程。Dsh/Dvl 对 β -catenin 的影响,除了通过 Wnt 上游信号传递来完成,其本身的浓度及活性在某一程度上也会影响 β -catenin 的变化。

Wnt 蛋白拮抗剂如分泌型卷曲受体相关蛋白 (secreted frizzled-related protein, sFRP)、WIF-1、Cerbrus 和 Dickkopf 等抑制 Wnt 信号激活,下调胞浆中 β -catenin 水平,抑制 Wnt 信号的传递,阻断 Wnt 信号,因此被认为是 Wnt 信号通路的负性调节子。sFRP 家族、WIF-1 和 Cerbrus 通过直接结合 Wnt 从而改变其与 Fz 受体复合物的结合能力而发挥拮抗作用;Dickkopf 家族通过结合 Wnt 受体复合体 LRP5/6 来抑制 Wnt 信号转导通路;而 β -catenin 降解复合体中的 APC、GSK3 β 、CK1 等成员对 Wnt/ β -catenin 起着双相调节作用。APC 在 Wnt 信号通路中既能够介导 GSK3 β 对 β -catenin 的磷酸化作用,使 β -catenin 降解,抑制 Wnt 信号,又可能促进 Axin 的降解,导致 β -catenin 的聚集,对 Wnt 信号传导发挥正向调节作用,这些作用目前主要反映在对不同种属、或同一种属不同组织的发育调节上。GSK3 β 和 CK1 则通过使不同底物发生磷酸化发挥双向调节作用。在经典的 Wnt 信号通路中,GSK3 β 激酶活性可能受到 Dsh 的调节。CK1 和 GSK3 β 可使 LRP6 上的 PPPSPxS 磷酸化^[22-23],GSK3 β 在 Wnt 信号通路中通过磷酸化 LRP6 吸引 Axin,解离了降解复合体,从而正向调控,而在经典 Wnt 信号通路中,GSK3 β 可以磷酸化 β -catenin 而降解 β -catenin 起负向调控作用。Dsh 或者 Axin 复合物也可能将 CK1 招募到细胞膜上磷酸化 LRP6 从而正向调控 β -catenin;另一方面,CK1 能将 β -catenin 的 Ser45 磷酸化,有助于 APC、Axin、GSK3 β 、CK1 降解复合体的形成,显示出 CK1 的负向调节作用。

4 Wnt/ β -catenin 信号通路与器官纤维化

研究发现,Wnt/ β -catenin 信号通路的激活与各种组织器官纤维化疾病有关。

4.1 Wnt/ β -catenin 信号通路与肾纤维化

在小鼠单侧输尿管结扎术(unilateral ureteral obstruction UUO)模型中, MMP-7、FN、Twist、c-myc 等大量 Wnt/ β -catenin 信号通路的靶基因被诱导表达,且表达程度与肾脏 β -catenin 的富集度密切相关。而给予 Wnt 拮抗因子 DKK1 和 sFRP4 基因治疗后能显著地减少肾脏 β -catenin 的富集与减轻肾脏纤维化程度^[24]。He W 等^[25]行 UUO 动态实验结果显示,在慢性肾损伤病程中 Wnt/ β -catenin 通路激活导致 β -catenin 累积并诱导下游靶基因表达,而用 DKK1 阻断治疗后能抑制基质胶原蛋白沉积。揭示 Wnt/ β -catenin 信号通路过度激活会促进肾间质纤维化。闫喆等^[26]高糖培养人近端肾小管上皮细胞结果显示,高糖增加 β -catenin 在胞浆尤其胞核的表达水平,伴随小管上皮细胞出现 α -SMA 表达增高 E-cadherin 蛋白表达下降等 EMT 特征性改变,提示高糖可能通过 Wnt/ β -catenin 信号途径参与了肾脏 EMT 过程。同时也有研究显示在高糖培养的人类肾小球内皮细胞中用 DKK1 抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路的活性可以阻止内皮细胞向肌成纤维细胞转化,从而延缓肾小球硬化介导的肾脏纤维化^[27]。此外,Sha Hao 等^[28]通过构建稳定肾小管上皮细胞系转染 β -catenin 载体 pDel β -cat 过表达 β -catenin,结果显示,与转染空载 pcDNA3 相比,过表达的 β -catenin 导致 E-cadherin mRNA 下调和 E-cadherin 蛋白表达的缺失,同时诱导 FN 和 snail mRNA 的明显表达,证实 β -catenin 信号通路在促进肾脏纤维化的发生中发挥着重要的作用。

4.2 Wnt/ β -catenin 信号通路与肝纤维化

肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)的活化是肝纤维化形成的中心环节, Xiong 等^[29]对发现活化期的 HSC 表达 Wnt-5a 的量显著高于静止期的 HSC。Myung 等^[30]体外培养人 HSC 向培养基中加入外源性 Wnt3a 后, TCF/LEF 转录子活性显著增加, I 型胶原和 α -SMA 表达上升,说明 Wnt/ β -catenin 信号通路通过启动 HSC 活化参与了肝纤维化的形成。翁志宏等^[31]用 TCF 负性突变体表达质粒 pcDNA-dn-TCF 转染大鼠肝星状细胞株 HSC-T6 阻断其 Wnt/ β -catenin 信号通路,结果活化的 HSC 凋亡增加,提示 Wnt/ β -catenin 信号通路参与肝纤维化的发生。也有学者在体内外实验中证实姜黄素通过下调 β -catenin 蛋白表达水平从而抑制 HSC 的活化,进而抑制肝纤维化的发生发展^[32]。

4.3 Wnt/ β -catenin 信号通路与肺纤维化

特发性肺纤维化是(idiopathic pulmonary fibro-

sis IPF)是一种最常见的肺纤维化疾病,与其它正常肺组织或其它肺间质性疾病相比,在 IPF 的肺脏中 Wnt2, Wnt5a, Fzd7 和 10 等基因过表达^[33],此外,有研究者用 RT-PCR 方法检测发现 Wnt1, Wnt7b, Wnt10b, Fzd2, Fzd3, β -catenin 以及 LEF 1 在特发性肺纤维化患者肺中的表达明显高于正常对照组,提示 Wnt/ β -catenin 参与了 IPF 肺纤维化过程^[34]。

4.4 Wnt 信号通路与心肌纤维化

Wnt 诱导的分泌型蛋白 1 (WISP-1) 受 Wnt 信号通路 β -catenin 水平的调控,心肌梗死后 WISP-1 过度表达,进而导致心肌细胞肥大、成纤维细胞增生和纤维化发生^[35]。还有研究证实 Wnt1/ β -catenin 信号通路激活可影响肌成纤维细胞生成,促进心肌修复^[36]。

4.5 Wnt/ β -catenin 信号通路与皮肤纤维化

近年研究表明,Wnt 信号通路的异常活化与皮肤纤维化的发生与进展关系密切,其可能机制是 TGF- β 通过下游信号因子 Smads 实现对 Wnt/ β -catenin 通路上调,使聚集在胞浆中的 β -catenin 转移入核,启动控制细胞增殖分化因子的转录和表达,进而使成纤维细胞中的胶原过度分泌,导致瘢痕形成。Wei J 等^[37]对 FABP4-Wnt10b 转基因小鼠进行研究,揭示过表达 Wnt10b 时皮肤的脂肪组织丧失,胶原沉积,纤维母细胞激活及肌成纤维细胞聚集,也提示了 Wnt/ β -catenin 信号通路与皮肤纤维化的发生密切相关。

5 结语

综上所述,Wnt/ β -catenin 信号通路参与器官纤维化发生已经得到大量实验证实,但 Wnt 信号转导通路的具体调控方式,与其他信号通路间的相互作用,各靶基因激活的后果等均有待进一步研究。因此深入研究 Wnt/ β -catenin 信号通路及其在器官纤维化中发生发展中的作用机制,调控该信号通路的转导,对找到新的治疗靶点防治器官纤维化病变,具有重要的临床意义。

6 参考文献

- [1] Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome[J]. Cell, 1982(1):99-109.

- [2] Nusse R, Brown A, Papkoff J, et al. A new nomenclature for int-1 and related genes: in the wnt gene family [J]. Cell, 1991(64):231–232.
- [3] Chien AJ, Conrad WH, Moon RT. A Wnt survival guide: from flies to human disease [J]. J Invest Dermatol, 2009(7):1614–1627.
- [4] Kristin D, Mona Aflaki, Stanley N. Role of the Wnt-Frizzled system in cardiac pathophysiology: a rapidly developing, poorly understood area with enormous potential [J]. J Physiol, 2013(Pt6):1409–1432.
- [5] Saito-Diaz K, Chen TW, Wang X, et al. The way Wnt works: components and mechanism [J]. Growth Factors, 2013(1):1–31.
- [6] Nusse R, Varmus HE. Wnt genes [J]. Cell, 1992(69):1073–1087.
- [7] Dawson K, Aflaki M, Nattel S. Role of the Wnt-Frizzled system in cardiac pathophysiology: a rapidly developing, poorly understood area with enormous potential [J]. J Physiol, 2013(6):1409–1432.
- [8] Qurrat U. Ain, Umair Seemab, Sajid Rashid, et al. Prediction of Structure of Human WNT-CRD (FZD) Complex for Computational Drug Repurposing [J]. PLoS One, 2013(1):e54630.
- [9] The FM. Kirby Neurobiology Center, Boston Children's Hospital, Boston, et al. Frizzled and LRP5/6 Receptors for Wnt/ β -Catenin Signaling [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012(12):a007880.
- [10] Victoria E. Ahn, Matthew Ling-Hon Chu, Hee-Jung Choi, et al. Structural basis of Wnt signaling inhibition by Dickkopf binding to LRP5/6 [J]. Dev cell, 2012(5):862–873.
- [11] Daniele V. F. Tauriello, Ingrid Jordens, Katharina Kirchner, et al. Wnt/ β -catenin signaling requires interaction of the Dishevelled DEP domain and C terminus with a discontinuous motif in Frizzled [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012(14):E812–E820.
- [12] Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface [J]. J Cell Sci, 2006(119):395–402.
- [13] Zeng X, Huang H, Tamai K, et al. Initiation of Wnt signaling: control of Wnt coreceptor Lrp6 phosphorylation/activation via frizzled, dishevelled and axin functions [J]. Development, 2008(135):367–375.
- [14] Mi K, Dolan PJ, Johnson GV. The low density lipoprotein receptor related protein 6 interacts with glycogen synthase kinase 3 and attenuates activity [J]. J Biol Chem, 2006(8):4787–4794.
- [15] Jean Schneikert, Jan Gustav Ruppert, Jürgen Behrens, et al. Different roles for the axin interactions with the SAMP versus the second twenty amino acid repeat of adenomatous polyposis coli [J]. PLoS One, 2014(4):e94413.
- [16] Zeng L, Fagotto F, Zhang T, et al. The mouse fused locus encodes axin, an inhibitor of the Wnt signaling pathway that regulates embryonic axis formation [J]. Cell, 1997(1):181.
- [17] Waaler J, Machon O, Tumova L, et al. Axin, a novel tankyrase inhibitor decreases canonical Wnt signaling in colon carcinoma cells and reduces tumor growth in conditional APC mutant mice [J]. Cancer Res, 72(11):2822–2832.
- [18] Huber O, Bierkamp C, Kemler R. Cadherins and catenins in development [J]. Curr Opin Cell Biol, 1996(5):685–691.
- [19] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ β -catenin signaling: components, mechanisms, and diseases [J]. Dev Cell, 2009(17):9–26.
- [20] Veeman MT, Axelrod JD, Moon RT. A second canon. Functions and mechanisms of β -catenin in dependent Wnt signaling [J]. Dev Cell, 2003(3):367–377.
- [21] Kwon C, Qian L, Cheng P, et al. A regulatory pathway involving Notch1/ β -catenin/Is11 determines cardiac progenitor cell fate [J]. Nat Cell Biol, 2009(8):951–957.
- [22] Zeng X, Tamai K, Doble B, et al. A dual-kinase mechanism for Wnt coreceptor phosphorylation and activation [J]. Nature, 2005(7069):873–877.
- [23] Wu G, Huang H, Garcia AJ, et al. Inhibition of GSK3 phosphorylation of β -catenin via phosphorylated PPP-SPXS motifs of Wnt coreceptor LRP6 [J]. PLoS One, 2009(3):e4926.
- [24] Guo Y, Xiao L, Sun L, et al. Wnt/ β -Catenin Signaling: a Promising New Target for Fibrosis Diseases [J]. Physiol Res, 2012(4):337–346.
- [25] He W, Dai C, Li Y, et al. Wnt/ β -catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis [J]. Apr, 2009(4):765–76.
- [26] 闫喆,姚芳,段惠军,等. Wnt/ β -Catenin 信号途径在高糖诱导肾小管上皮细胞转分化中的作用 [J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2009(4):396–400.
- [27] Li L, Chen L, Zang J. C3a and C5a receptor antagonists ameliorate endothelial-myfibroblast transition via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in diabetic kidney disease [J]. 2015(15):33–35.
- [28] Sha Hao, Weichun He. Inhibition of β -Catenin/CBP Signaling Ameliorates Renal Interstitial Fibrosis [J]. J Am Soc Nephrol, 2011(22):1642–1653.

(下转第 336 页)

E-cadherin 表达而下调 α -SMA 蛋白,起到抑制肾脏纤维化效应,延缓和减轻了肾小管上皮细胞的 EMT 及肾间质 ECM 的沉积,改善 DN 肾纤维化病变,但是有关在糖尿病肾病时的具体机制仍有待进一步的研究证实。另外我们设想是否可以通过提高 Id2 的表达来抑制高糖致纤维化的作用,并且通过 Id2 促进 E-cadherin 蛋白表达来逆转 EMT,从而达到改善糖尿病肾病预后的目的也待进一步研究。

4 参考文献

- [1] Carew RM, Wang B, Kantharidis P. The role of EMT in renal fibrosis[J]. *Cell Tissue Res*, 2012(1):103 – 116.
- [2] Bertinat R, Silva P, Mann E, et al. *In vivo* sodium tungstate treatment prevents E-cadherin loss induced by diabetic serum in HK-2 cell line[J]. *J Cell Physiol*, 2015 Feb 28. doi: 10.1002/jcp.24974.
- [3] Patil M, Sharma BK, Satyanarayana A. Id transcriptional regulators in adipogenesis and adipose tissue metabolism [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014(19):1386 – 1397.
- [4] Greening DW, Gopal SK, Mathias RA, et al. Emerging roles of exosomes during epithelial-mesenchymal transition and cancer progression[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015 Feb 23. pii: S1084 – 9521 (15) 00035 – X. doi: 10.1016/j.semedb.2015.02.008.
- [5] 王圆圆, 刘丽荣, 李霜, 等. 蛋白酶体抑制剂 MG132 减轻糖尿病大鼠肾小管间质纤维化[J]. *基础医学与临床*, 2014(2):160 – 167.
- [6] Patel D, Morton DJ, Carey J, et al. Inhibitor of differentiation 4 (ID4): from development to cancer[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015(1):92 – 103.
- [7] Gervasi M, Bianchi-Smiraglia A, Cummings M, et al. JunB contributes to Id2 repression and the epithelial-mesenchymal transition in response to transforming growth factor- β [J]. *J Cell Biol*, 2012(5):589 – 603.
- [8] Yang J, Velikoff M, Agarwal M, et al. Overexpression of Inhibitor of DNA-Binding 2 Attenuates Pulmonary Fibrosis through Regulation of c-Abl and Twist[J]. *Am J Pathol*, 2015(4):1001 – 1011.
- [9] Veerasamy M, Phanish M, Dockrell ME. Smad mediated regulation of inhibitor of DNA binding 2 and its role in phenotypic maintenance of human renal proximal tubule epithelial cells[J]. *PLoS One*, 2013(1):51842.
- (2015-03-10 收稿, 2015-03-28 修回)
中文编辑: 刘 平; 英文编辑: 刘 华
-
- (上接第 329 页)
- [29] Xiong WJ, Hu LJ, Jian YC, et al. Wnt5a participates in hepatic stellate cell activation observed by gene expression profile and functional assays[J]. *World J Gastroenterol*, 2012(15):1745 – 1752.
- [30] Myung SJ, Yoon JH, Gwak GY, et al. Wnt signaling enhances the activation and survival of human hepatic stellate cells[J]. *FEBS Lett*, 2007(16):2954 – 2958.
- [31] 翁志宏, 雷延昌, 彭程, 等. 阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路对活化肝星状细胞凋亡的影响[J]. *中华肝病杂志*, 2007(6):471 – 472.
- [32] Cui L, Jia X, Zhou Q, et al. Curcumin affects β -catenin pathway in hepatic stellate cell in vitro and in vivo. *J Pharm Pharmacol*, 2014(11):1615 – 1622.
- [33] Kanibski N, Rosas IQ. Gene expression profiling as a window into idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis: can we identify the right target genes? [J] *Proc Am Thorac Soc*, 2006(4):339 – 344.
- [34] Konigshoff M, Balsara N, Pfaff EM, et al. Functional wnt signaling is increased in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *PLoS ONE*, 2008(5):e2142
- [35] Colston JT, de la Rosa SD, Koehler M, et al. Wnt-induced secreted protein-1 is a prohypertrophic and profibrotic growth factor[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007(3):H1839 – 1846.
- [36] Duan J, Gherghe C, Liu D, et al. Wnt1/ β -catenin injury response activates the epicardium and cardiac fibroblasts to promote cardiac repair[J]. *EMBO J*, 2012(2):429 – 442.
- [37] Chen J X, Zeng H, Reese J, et al. Overexpression of angiopoietin-2 impairs myocardial angiogenesis and exacerbates cardiac fibrosis in the diabetic db/db mouse model [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012(4):H1003 – 1012.
- (2015-03-05 收稿, 2015-03-26 修回)
中文编辑: 刘 平