



Wnt/Ca²⁺信号通路的生理及病理生理学研究进展

徐建国, 谷荣辉, 王博文, 秦志文, 杜宏洋, 赵士弟

引用本文:

徐建国, 谷荣辉, 王博文, 秦志文, 杜宏洋, 赵士弟. Wnt/Ca²⁺信号通路的生理及病理生理学研究进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2023, 48(11): 1617-1621.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.11.031>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

黄芪注射液对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及HIF-1 α /VEGF信号转导通路的影响

Effect of astragalus injection on the angiogenesis and HIF-1 α /VEGF signal pathway in brain tissue of rats with cerebral ischemia reperfusion injury

蚌埠医学院学报. 2017, 42(10): 1309-1313 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.10.005>

桃红四物汤对脑缺血再灌注损伤大鼠脑内血管新生及PI3K/AKT信号转导通路的影响

Effect of Taohongsiwu decoction on the angiogenesis and PI3K/AKT signal pathway in brain tissue of rats with cerebral ischemia reperfusion injury

蚌埠医学院学报. 2017, 42(1): 36-40,56 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.01.010>

IL-33预处理对小鼠肝脏缺血再灌注损伤的保护作用

Protective effect of IL-33 preconditioning on hepatic ischemia reperfusion injury in mice

蚌埠医学院学报. 2019, 44(1): 9-13 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2019.01.003>

大豆异黄酮对大鼠缺血再灌注脑组织CaMK II 表达的影响

Effect of soybean isoflavones on the expression of CaMK II in cerebral ischemia/reperfusion tissue in rats

蚌埠医学院学报. 2017, 42(9): 1153-1155,1159 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.09.001>

Wnt/Ca²⁺ 信号通路的生理及病理生理学研究进展徐建国^{1,2}, 谷荣辉^{1,2}, 王博文^{1,2}, 秦志文^{1,2}, 杜宏洋^{2,3}, 赵士弟^{2,4}[关键词] 癌症; Wnt/Ca²⁺ 信号通路; 缺血再灌注损伤; 发育; 综述

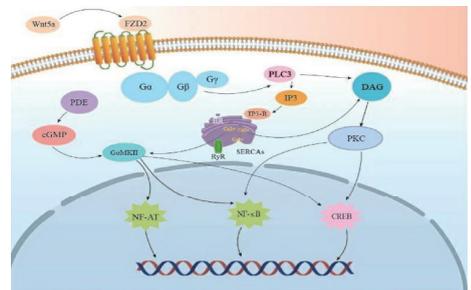
[中图分类号] R 73 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2023.11.031

1982 年,美国加利福尼亚大学 NUSSE 等^[1]将分别来自果蝇的 Wingless 蛋白和小鼠的 Int 蛋白的具有同源性、富含半胱氨酸残基的 2 种分泌型糖蛋白合称为 Wnt 蛋白。Wnt 信号通路的启动主要依靠 Wnt 配体蛋白、Wnt 受体及相关配件。目前,Wnt 配体蛋白在人类和哺乳动物中已发现有 19 种,Wnt 受体主要由卷曲蛋白(Frizzled)家族和非 Frizzled 家族类蛋白构成。Wnt 信号通路根据是否依赖核心调控因子 β -catenin 分为依赖 β -catenin 的经典 Wnt 信号通路和不依赖 β -catenin 的非经典 Wnt 信号通路^[2]。经典 Wnt 信号通路激活可引起细胞内 β -catenin 表达量增加从而激活细胞核内靶基因发挥调控作用^[3]。非经典 Wnt 信号通路主要由 Wnt/Planner 细胞极性(planner cell polarity pathway,PCP)通路、调控纺锤体方向与细胞分裂的细胞内通路和 Wnt/Ca²⁺ 信号通路三条通路组成^[4]。目前对于非经典 Wnt 信号通路的研究主要集中在 Wnt/PCP 通路和 Wnt/Ca²⁺ 信号通路方面。研究^[5]表明,Wnt/PCP 通路专职于通过小 G 蛋白介导的 actin 动态变化(多聚化和聚散)调节细胞极性和运动,Wnt/Ca²⁺ 信号通路主要通过调节细胞内 Ca²⁺ 累积和 Ca²⁺ 相关敏感信号分子活化,从而在细胞增殖分化、胚胎发育和相关疾病发生发展过程中发挥重要作用。本文对 Wnt/Ca²⁺ 信号通路在胚胎发育、神经系统疾病、心脑血管再灌注损伤、癌症发生发展过程中的作用和机制作一综述,以期多系统基于 Wnt/Ca²⁺ 信号通路的生理与病理生理过程研究提供参考。

1 Wnt/Ca²⁺ 信号通路的激活

Wnt/Ca²⁺ 信号通路主要由 Wnt 配体蛋白、Wnt 受体蛋白、G 蛋白、散乱蛋白(dishevelled, DVL)、磷脂酶 C(phospholipase C, PLC)、蛋白激酶 C(protein kinase, PKC)、肌醇三磷酸(inositol triphosphate, IP3)、二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)、钙调蛋白(calmodulin, CaM)和钙调蛋白激酶 II(CaM kinase II, CaMK II)等成分组成。Wnt 配体

蛋白主要由 Wnt11 和 Wnt5a 组成,与之结合的受体主要为 R-反应蛋白 2(R-spondin 2,RSPO2)-LGR5 复合体和 Frizzled-2 受体。其中,RSPO2-LGR5 复合体主要存在于成骨细胞中^[6],Wnt11 配体蛋白通过诱导 RSPO2-LGR5 复合体激活 Wnt/Ca²⁺ 信号^[7],在人骨髓间充质干细胞(human bone marrow stromal cells, hMSCs)成骨分化中起重要作用^[8]。Frizzled-2 受体广泛存在,肺组织、心脏、脑组织、骨组织等均均可检测^[9],Frizzled-2 与 Wnt5a 配体蛋白的结合是 Wnt/Ca²⁺ 信号通路最经典的部分,也是激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路的首要关键蛋白。Wnt5a 配体蛋白与 Frizzled-2 受体结合激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路,在胚胎发育及相关疾病发展过程中起重要作用^[10]。在 Wnt/Ca²⁺ 信号通路激活过程中,Frizzled-2 与 Wnt5a 配体蛋白的结合激活细胞内 DVL 和 G 蛋白,DVL 和 G 蛋白随后共同作用于 PLC,使得 PLC 水解磷脂酰肌醇 4,5-二磷酸(PIP2)成为 IP3 和 DAG 两种信号分子。一方面,IP3 可以与内质网上 IP3-R 结合,诱导内质网 Ca²⁺ 释放到细胞质内,引发细胞 Ca²⁺ 含量升高;另一方面,DAG 可以激活 PKC,从而使得 CaMK II 通过自身的磷酸化发挥生物学效应。同时,过量的 Ca²⁺ 也可与 CaM 形成 Ca²⁺/CaM 复合物,进而与 PKC 共同活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T-cells, NFAT)和核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B),进一步调控下游目的基因的转录,发挥调节细胞增殖、黏连和迁移等功能^[11-12](见图 1)。

图1 Wnt5a/Ca²⁺信号通路概念图2 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与胚胎发育

2.1 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与神经系统发育 神经系统发育是一个高度复杂又高度协调的过程,而信号转导在神经发育中起到了决定性的作用。有关研究^[13]表明,Wnt/Ca²⁺ 信号通路参与了神经系统发育中的轴突导向和树突发育的信号转导过程。

2.1.1 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与轴突导向 轴突导向指的是

[收稿日期] 2022-05-27 [修回日期] 2022-10-26

[基金项目] 安徽省高校自然科学研究重大项目(KJ2021ZD0091); 国家级大学生创新训练计划项目(202110367041); 安徽省教育厅质量工程项目(S202110367120)

[作者单位] 蚌埠医学院 1. 临床医学院, 2. 心脑血管疾病基础与临床重点实验室, 3. 医学影像学院, 4. 病理生理学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 徐建国(2000-),男,学生。

[通信作者] 赵士弟,硕士研究生导师,教授。E-mail:zhshdi@126.com

神经元发出的轴突在准确的位置形成突触的生理过程,是神经元发育中的重要组成部分。研究^[14]发现,Ryk 蛋白可以作为 Wnt 配体蛋白的非典型酪氨酸激酶受体来调控神经系统发育,Ryk 对皮质脊髓束轴突导向起到重要作用,可以引导 Wnt 蛋白穿过中线参与脊髓前后轴的轴突联合,其作用受到 Wnt5a 表达量的影响。提高 Wnt5a 在轴突前后轴处表达量,可以抑制该处 Ryk 的表达,影响了 Wnt5a 与 Ryk 的相互作用,导致轴突后交联紊乱和细胞内钙离子的浓度波动,而沉默 Ryk 受体或沉默 Wnt/Ca²⁺ 信号通路降低 CaMK II 表达可使轴突导向出现缺陷^[15]。

2.1.2 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与树突发育 树突属于细胞突起的一种,具有接受刺激并将冲动传入到细胞体的功能,树突的形态对神经功能和神经回路的形成至关重要。研究^[16]表明,树突发育障碍可能与多种神经退行性疾病发生有关。Wnt/Ca²⁺ 信号通路参与早期树突的发育,对神经系统的正常发育起重要作用。非经典 Wnt 信号通路中 Wnt/PCP 信号通路和 Wnt/Ca²⁺ 信号通路促进树突发育和生长具有联合作用。在 Wnt/PCP 信号通路中,Wnt7a 激活细胞内 Dvl1,从而上调下游 Rho 和 JNK 表达来影响细胞骨架的调节,促进树突的发育和生长。Wnt5a 与 Frizzled-4 受体结合可能通过激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路并刺激下游靶基因促进树突生长,Wnt5a 和 Frizzled-4 受体结合后的合基末端序列也对树突生长起重要调节作用。同时,沉默 Wnt/Ca²⁺ 信号通路抑制 CaMK II 表达也可以抑制 Wnt7a 进而抑制 Wnt/PCP 信号通路来影响树突的发育^[17]。

2.2 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与心脏发育 Wnt/Ca²⁺ 信号通路在胚胎心脏发育中起重要作用。Wnt5a 和 Wnt5b 可以通过激活 JNK 介导非经典 Wnt/Ca²⁺ 信号通路诱导心脏中胚层中的发育。相关研究^[18]表明,Wnt5a 和 Wnt5b 可以通过激活 JNK 调控 MESP1 表达,起到规范化诱导心脏中胚层发育的作用。考虑到 JNK 介导的心脏诱导过程本身需要 Ca²⁺ 参与,Wnt5a、Wnt5b、Wnt11 和 Wnt2 可通过与 Frizzled-4 和 Frizzled-6 蛋白结合激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路途径,增加细胞内 Ca²⁺,从而增强心脏发育的诱导作用。同时,在心腔发育过程中,Wnt5a 配体蛋白能够介导心内膜 Notch1/神经调节蛋白 1 信号通路,从而维持心腔形成所必须的基因调节网络。相关研究^[19]表明,抑制 Wnt/Ca²⁺ 信号通路可导致类似于心内膜 Notch1 信号失活的基因调节网络的中断,从而抑制心腔的形成。提示 Wnt/Ca²⁺ 信号通路在维持心腔形成所必须的基因调节网络的平衡中起重要作用。

2.3 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与胚胎骨发育 Wnt/Ca²⁺ 信号通路可以参与胚胎骨发育,在破骨细胞的生长发育和 hMSCs 成骨分化方面,Wnt/Ca²⁺ 信号通路都起重要诱导作用。Wnt5a 配体蛋白与 Frizzled-2 受体蛋白结合,激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路,升高细胞内 Ca²⁺ 浓度,刺激 NF-κB 和 NF-AT 调节破骨细胞生成。同时,由于 Wnt5a 配体蛋白大量在四肢骨骼发育生长的聚集区表达,Frizzled 受体蛋白一般大量表达于骨髓间质干细胞中,因此,Wnt5a/Frizzled-2/Ca²⁺ 信号通路的

激活可以促进四肢骨骼发育生长聚集区的骨髓间质干细胞分化成破骨细胞,进而促进四肢骨骼的生长发育^[20]。研究^[8]表明,Wnt11 介导的 Wnt/Ca²⁺ 信号通路在 hMSCs 成骨分化中作用明显,在 hMSCs 体外成骨分化过程中,Wnt/Ca²⁺ 信号通路与经典 Wnt/β-catenin 信号通路相互关联,二者共同发挥作用,对 hMSCs 成骨分化起正性调控。同时,既往研究^[21]表明,NF-κB 可以抑制和降解 β-catenin。在 SPA 毒力因子刺激炎症条件下,Wnt/Ca²⁺ 信号通路可以抑制 NF-κB 而抑制经典 Wnt/β-catenin 信号通路,进而抑制 hMSCs 的成骨细胞分化。可见 Wnt/Ca²⁺ 信号通路对 hMSCs 成骨分化发挥重要调控作用。

2.4 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与胚胎肺发育 Wnt/Ca²⁺ 信号通路参与了早期胚胎肺的形成,与经典 Wnt/β-catenin 信号通路共同发挥调控作用。目前研究^[22]表明,Frizzled-2 细胞在支气管肺泡干细胞(Bronchioalveolar stem cells, BASCs)增殖和上皮细胞分化的平衡中不可缺少。降低 Frizzled-2 表达,抑制 Frizzled-2 介导的 Wnt/β-catenin 信号通路的激活,可以使肺中 BASCs 分化成的支气管肺泡数量明显降低,进而起到抑制肺生长发育的作用。Wnt11 与表面受体 Frizzled-8 和 LRP5 结合形成 Wnt11-Fzd-8-LRP5 复合物,该复合物可以刺激 Wnt/Ca²⁺ 信号通路产生 DVL,DVL 可以抑制 GSK-3,使 β-catenin 保持稳定,维持经典 Wnt/β-catenin 信号通路正常激活状态,从而使得 BASCs 分化成支气管肺泡,进而促进胚胎肺泡发育。

3 Wnt/Ca²⁺ 信号通路对相关疾病的调节作用与机制

Wnt/Ca²⁺ 信号通路不仅具有促进胚胎发育、细胞凋亡、神经功能调节等作用,同时也在神经系统疾病、心脑血管再灌注损伤和癌症发病中具有重要调节作用。

3.1 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与肌萎缩性脊髓侧索硬化(ALS) ALS 又称“渐冻症”,是由于神经营养因子缺乏而导致的运动神经元损伤,临床常表现为全身肌肉无力。生理研究^[23]发现,Wnt5a 可与 Frizzled-2 受体结合,激活下游 Ca²⁺/CaMK II/CREB 信号途径,从而诱导神经营养因子(neurotrophic factor, NTs)的产生,对正常机体神经元起到重要保护作用。研究^[24]表明,在 ALS 疾病发展过程中,Wnt5a 蛋白和 Frizzled-2 受体蛋白在星形胶质细胞中表达量明显减少,Wnt/Ca²⁺ 信号通路激活不足,细胞内 Ca²⁺ 含量累积显著降低,这抑制了体内星形胶质细胞增殖和神经营养因子的产生,从而加速了神经元损伤,这表明 ALS 的发生可能与 Wnt/Ca²⁺ 信号通路的应答降低有关。

3.2 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与阿尔茨海默症 阿尔茨海默症是一种中枢神经系统退行性病变,临床上常表现为记忆减退和痴呆,其致病机制复杂,目前研究^[25]发现,神经元细胞异常凋亡和海马区树突结构改变是阿尔茨海默症发病的重要因素。Wnt5a 与 Frizzled-4 受体结合后可能通过激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路,使得细胞内 Ca²⁺ 浓度增加,研究^[26]表明,上调细胞中 Ca²⁺ 浓度对突触可塑性起营养作用,因此,Wnt/

Ca²⁺ 信号通路正常激活是维持成年海马树突结构长期稳定的重要因素。Wnt/Ca²⁺ 信号通路激活,一方面使得细胞内累积的 Ca²⁺ 通过激活蛋白激酶 C 和钙调神经磷酸酶等钙依赖性蛋白,调控抗凋亡线粒体蛋白 Bcl-2 的表达,从而维持线粒体外膜通透性正常,抑制神经元凋亡的发生^[27]。另一方面,Wnt/Ca²⁺ 信号通路的激活刺激 CaMK II 表达增加,CaMK II 可以促进 Wnt7a 表达,进而增强 Wnt/PCP 信号通路,促进树突生长。此外,有研究^[28]显示,细胞内 Ca²⁺ 浓度增加过度会导致 CaM-CaMK IV 信号通路激活,从而导致作为神经细胞骨架成分的 Tau 蛋白因磷酸化而失去参与神经细胞形成的作用。因此,激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路上调 Ca²⁺ 浓度的同时,避免因 Ca²⁺ 浓度增加过度导致的 Tau 蛋白磷酸化,这对阿尔茨海默症的治疗有积极作用。

3.3 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与心脏和脑缺血再灌注损伤 心脏和脑缺血再灌注损伤病理生理学机制复杂,氧化应激、炎症反应、线粒体损伤、细胞内 Ca²⁺ 超载及血脑屏障破坏等机制都可参与心脏和脑缺血再灌注损伤的病理过程,这些机制既可以相互平行地、单独地作用于心脏和脑缺血再灌注损伤,也可以产生交叉作用。已有研究^[29-31]表明,细胞内 Ca²⁺ 超载和炎症反应在心脏和脑缺血再灌注损伤的发生发展过程中起关键作用。

3.3.1 Wnt/Ca²⁺ 信号通路诱导 Ca²⁺ 超载与心脏和脑缺血再灌注损伤 Ca²⁺ 超载是心、脑缺血再灌注损伤的主要机制,同时也是加剧心肌细胞和神经元坏死的重要途径。缺血缺氧可使得心肌细胞和神经元细胞 Wnt/Ca²⁺ 信号通路异常激活,进而引发细胞质内 Ca²⁺ 超载,最终参与到心脏^[32]和脑^[33]缺血再灌注损伤的病理过程中。相关研究^[34-36]表明,Wnt5a 和 Frizzled-2 受体蛋白过量表达并结合可导致 Wnt/Ca²⁺ 信号通路异常激活,从而大量释放 IP₃ 和 DAG 信号分子。IP₃ 信号分子一方面可以结合内质网上 IP₃-R 受体,使内质网内 Ca²⁺ 释放到细胞质内;另一方面可以作为细胞膜上 Ca²⁺ 通道的激活剂,激活 Ca²⁺ 通道,使得细胞外 Ca²⁺ 流向细胞内,从而加重细胞质内 Ca²⁺ 累积。DAG 一方面固定于细胞膜上,激活 PKC 促进 Na⁺ -Ca²⁺ 交换,使细胞外 Ca²⁺ 流向细胞内;另一方面 DAG 信号分子可以抑制 SERCA 反向转运细胞质内 Ca²⁺,加剧细胞质内 Ca²⁺ 累积。这两种信号分子最终造成细胞内 Ca²⁺ 含量显著增高,高浓度的 Ca²⁺ 环境会使得胞质内蛋白酶、磷脂酶和核酸酶降解,最终使得脑细胞线粒体内氧化磷酸化过程障碍、组织 ATP 含量下降,造成心肌细胞和神经元不可逆性损伤和死亡。因此,沉默 Wnt/Ca²⁺ 信号通路可能对心脏和脑缺血再灌注损伤的治疗具有积极作用。值得注意的是,心肌细胞中 Wnt 配体蛋白与不同 FZD 受体蛋白结合后产生的生理效应不同,Wnt5a 与 Frizzled-1 结合可以抑制端粒酶永生化的心脏成纤维细胞的分化,Wnt5a 与 Frizzled-2 结合则可以促进心脏成纤维细胞的分化^[37],因此,定向诱导 Wnt5a 与 Frizzled-2 靶向结合有利于心肌缺血再灌注损伤的恢复^[38]。

3.3.2 Wnt/Ca²⁺ 信号通路诱导炎症反应与心脏和脑缺血

再灌注损伤 Wnt/Ca²⁺ 信号通路异常激活可介导心脏和神经元细胞内的炎症反应,从而参与心脏和脑缺血再灌注损伤。心肌细胞和神经元细胞可以分泌 Wnt5a,激活自身 Wnt5a/Frizzled-5/CaMK II 信号通路,使得细胞内 Ca²⁺ 浓度上升,Ca²⁺ 可以激活 PKC 和 CaMK II,一方面,PKC 信号分子可以激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK),活化的 MAPK 最终使细胞外调节蛋白激酶磷酸化,从而诱导 IL-6、IL-8、TNF-α 等炎症因子生成^[39];另一方面,CaMK II 信号分子可以激活生长因子激酶 1,从而使 IκB 激酶活化,继而使 IκB 磷酸化并泛素化降解,释放 NF-κB 入核,进而启动 IL-6、IL-8、TNF-α 等炎症因子转录产生炎症因子^[40]。两个信号分子共同作用,共同促进炎症反应的发生与发展。有趣的是,TNF-α 炎症因子既能促进 NF-κB 的表达,又依赖 NF-κB 反作用于细胞本身促进 Wnt5a 分泌进而再度激活 Wnt5a/Frizzled-5/CaMK II 信号通路。可见 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与炎症信号途径组成了复杂的网络系统,二者作用紧密且相互联系,Wnt/Ca²⁺ 信号通路失衡会造成体内炎症反应紊乱,最终诱发一系列炎性损伤。

3.4 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与癌症 Wnt/Ca²⁺ 信号通路异常激活对于癌症的发生发展均有重要作用。该通路在不同种类的癌症中调控机制不尽相同,这是因为该信号通路存在多种交叉途径,在信号通路上游不同种类的 Wnt 配体蛋白与不同亚型的 Frizzled 受体结合,激活信号通路的下游的多种交叉通路,从而对肺癌、卵巢癌和黑素瘤等癌症发挥着不同的调控作用。研究^[41]表明,经典 Wnt/β-catenin 信号通路与非经典 Wnt/Ca²⁺ 信号通路可以通过相互转移来调控致癌和抑癌过程。

3.4.1 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与肺癌的关系 肺癌是由于肺泡上皮细胞恶性增殖导致的一种恶性肿瘤,Wnt/Ca²⁺ 信号通路在肺癌细胞的侵袭中起重要作用。Wnt5a、Wnt11 作为 Wnt/Ca²⁺ 信号通路的主要配体蛋白,广泛存在于肺成瘤组织中^[42],这表明 Wnt/Ca²⁺ 信号通路在肺癌组织中激活,并参与肺癌形成过程。Wnt5a 可与 Frizzled-2 结合激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路,促进细胞内 Ca²⁺ 含量上升和 Ca²⁺ 敏感信号成分激活,进而调控成瘤组织癌细胞黏着和运动,增强肺癌细胞的侵袭性。

3.4.2 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与卵巢癌关系 卵巢癌是一种卵巢上皮细胞恶性增生导致的肿瘤疾病,其致病机制复杂,Wnt/Ca²⁺ 信号通路的异常激活对卵巢癌的发生发展起着重要的推动作用。研究^[43]发现,在卵巢癌细胞中,Wnt4 蛋白表达明显升高并可与 Fzd 受体蛋白结合激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路,从而调节细胞内 PKC 功能,PKC 可作用于整合素、Adducin、Fascin 及 ERM 等细胞骨架蛋白,调节卵巢癌细胞黏附力和移行运动,进而可能参与到卵巢癌的发生、发展、浸润和转移。研究^[44-45]发现,在卵巢癌 OVCAR3 细胞系中,Wnt5a 出现高表达并可激活 Wnt/Ca²⁺ 信号通路调节 Snail 活性,促进上皮细胞-间充质转化,诱导卵巢癌血管拟态形成,从而增加了卵巢癌细胞的迁移和增殖能力。

3.4.3 Wnt/Ca²⁺ 信号通路与黑素瘤的关系 黑素瘤是一种恶性程度高、易转移,预后差的恶性肿瘤,目前对于其具体发病机制的研究并不完善,Wnt/Ca²⁺ 信号通路的异常激活可能对黑素瘤的侵袭有着重要的推动作用。Wnt5a 被认为是评价黑素瘤侵袭能力的重要指标^[46]。研究^[47]表明,Wnt5a 引起的 Wnt/Ca²⁺ 信号通路激活可刺激 PKC 的产生,PKC 可刺激黑素细胞穿过人工基底膜进而增强黑素瘤的侵袭性。然而,过量表达的 Wnt5a 在激活 PKC 的同时可以提高细胞黏附性,抑制黑素瘤的转移^[48]。因此,对 Wnt5a 含量的动态调控对控制黑素瘤侵袭性具有重要作用。

综上所述,Wnt/Ca²⁺ 信号通路中,Wnt 配体蛋白与 Frizzled 家族受体蛋白结合通过一系列级联反应使得细胞内 Ca²⁺ 浓度增高,进而调节组织细胞在正常和异常状态下的增殖、分化、黏附、迁移和极性。Wnt/Ca²⁺ 信号通路在胚胎发育、神经系统疾病、心脑血管再灌注损伤、癌症等多种生理和病理生理过程中发挥重要调控作用。目前对于 Wnt/Ca²⁺ 信号通路的研究并不完善,对相关疾病的调节作用与机制还有待更深一步探索。同时,Wnt/Ca²⁺ 信号通路作用具有一定的靶向性,随着靶向药物治疗技术的应用和作用于 Wnt/Ca²⁺ 信号通路药物相互作用位点和门控结构域信息的增加^[49],基于 Wnt/Ca²⁺ 信号通路的特异性治疗手段将会成为热点。

[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*,1982,31(1):99.
- [2] PARK HB, KIM JW, BAEK KH. Regulation of Wnt signaling through ubiquitination and deubiquitination in cancers[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(11):3904.
- [3] DU JH, LIN SX, WU XL, *et al.* The Function of Wnt ligands on osteocyte and bone remodeling[J]. *J Dent Res*,2019,98(8):930.
- [4] 王海英,武心洁,苑金香,等. Wnt5a/Frizzled-2/Ca²⁺ 和 Wnt3a/Frizzled 通路的生理及病理学研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*,2021,47(03):811.
- [5] NISHIMURA T, HONDA H, TAKEICHI M. Planar cell polarity links axes of spatial dynamics in neural-tube closure[J]. *Cell*,2012,149(5):1084.
- [6] REN Q, CHEN J, LIU Y. LRP5 and LRP6 in Wnt signaling: similarity and divergence [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 670960.
- [7] WANG J, GONG M, ZUO S, *et al.* WNT11-conditioned medium promotes angiogenesis through the activation of non-canonical WNT-PKC-JNK signaling pathway [J]. *Genes*, 2020, 11(11): 1277.
- [8] 王海. 感染条件下 Wnt11/Ca²⁺ 信号通路在 hMSCs 成骨分化中的调控作用及机制研究[D]. 重庆:第三军医大学学报,2016.
- [9] BAZHIN AV, VOJTECH T, BOYAN D, *et al.* Retraction Note to: cGMP-phosphodiesterase 6, transducin and Wnt5a/Frizzled-2-signaling control cGMP and Ca²⁺ homeostasis in melanoma cells [J]. *Cell Mol Life Sci*,2020,77(5):963.
- [10] ASTUDILLO P. Wnt5a signaling in gastric cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*,2020,8:110.
- [11] DSLUSARSKI DC, YANG-SNYDER J, BUSA WB, *et al.* Modulation of embryonic intracellular Ca²⁺ signaling by Wnt-5A [J]. *Dev Biol*,1997,182(1):114.
- [12] SHELDAHL LC, PARK M, MALBON CC, *et al.* Protein kinase C is differentially stimulated by Wnt and Frizzled homologs in a G-protein-dependent manner[J]. *Curr Biol*,1999,9(13):695.
- [13] 刘丽,龙鼎新. Wnt 信号通路在神经系统发育中的作用研究进展[J]. *中南医学科学杂志*,2017,45(3):303.
- [14] STAMATERIS RE, RAFIQ K, ETTENSOHN CA. The expression and distribution of Wnt and Wnt receptor mRNAs during early sea urchin development[J]. *Gene Exp Patterns*,2010,10(1):60.
- [15] HUTCHINS BI, LI L, KALIL K. Wnt/calcium signaling mediates axon growth and guidance in the developing corpus callosum[J]. *Dev Neurobiol*,2011,71(4):269.
- [16] 王建材,冯达云,李洋,等. DKK1 对慢性吗啡和纳洛酮处理的培养海马神经元树突棘的影响[J]. *神经解剖学杂志*,2016,32(1):1.
- [17] BIAN WJ, MIAO WY, HE SJ, *et al.* A novel Wnt5a-Frizzled4 signaling pathway mediates activity-independent dendrite morphogenesis via the distal PDZ motif of Frizzled 4 [J]. *Dev Neurobiol*,2015,75(8):805.
- [18] MAZZOTTA S, NEVES C, BONNER RJ, *et al.* Distinctive roles of canonical and noncanonical Wnt signaling in human embryonic cardiomyocyte development[J]. *Stem Cell Reports*,2016,7(4):764.
- [19] WANG YD, LU PF, WU BR, *et al.* NOTCH maintains developmental cardiac gene network through Wnt5A [J]. *J Mol Cell Cardiol*,2018,125:98.
- [20] MAEDA K, TAKAHASHI N, KOBAYASHI Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physioll and pathological states [J]. *J Mol Med*,2013,91:15.
- [21] DKELLER KC, DING H, TIEU R, *et al.* Wnt5a supports osteogenic lineage decisions in embryonic stem cells [J]. *Stem Cells Dev*,2016,25:1020.
- [22] ZHANG Y, GOSS AM, COHEN ED, *et al.* A Gata6-Wnt pathway required for epithelial stem cell development and airway regeneration[J]. *Nat Genet*,2008,40(7):862.
- [23] DING SD, XU Z, YANG JJ, *et al.* The involvement of the decrease of astrocytic Wnt5a in the cognitive decline in minimal hepatic encephalopathy [J]. *Mol Neurobiol*,2017,54(10):7949.
- [24] LI X, GUAN Y, CHEN Y, *et al.* Expression of Wnt5a and its receptor fz2 is changed in the spinal cord of adult amyotrophic lateral sclerosis transgenic mice [J]. *Int J Clin Exp Pahtol*,2013,6(7):1245.
- [25] PENNEY J, RALVENIUS WT, TSAI LH. Modeling Alzheimer's disease with iPSC-derived brain cells [J]. *Mol Psychiatry*,2020,25(1):148.
- [26] CHEN CM, OREFICE LL, CHIU SL, *et al.* Wnt5a is essential for

- hippocampal dendritic maintenance and spatial learning and memory in adult mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114 (4):E619.
- [27] SILVA-ALVAREZ C, ARRÁZOLA MS, GODOY JA, *et al.* Canonical Wnt signaling protects hippocampal neurons from A β oligomers: role of non-canonical Wnt-5a/Ca²⁺ in mitochondrial dynamics [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7:97.
- [28] YE S, CAI B, ZHOU P, *et al.* Huang-Pu-Tong-Qiao formula ameliorates tau phosphorylation by inhibiting the CaM-CaMKIV pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 8956071.
- [29] HU Y, DENG H, XU S, *et al.* MicroRNAs regulate mitochondrial function in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 16(10):24895.
- [30] WANG Y, TIAN Y, ZHAO J, *et al.* Effect of electroacupuncture on gene expression in calcium signaling pathway in hippocampal cells in mice with cerebral ischemia reperfusion [J]. *J Tradit Chin Med*, 2017, 37(2):252.
- [31] SCHANNE FAX, KANE AB, YOUNG EE, *et al.* Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway [J]. *Science*, 1979, 206(4419):700.
- [32] 周珊珊. Wnt-5a/Frizzled-2 途径对心肌缺血再灌注损伤后心肌 Ca²⁺ 变化的影响的研究 [D]. 广州:南方医科大学, 2011.
- [33] 牛力军, 张鹏, 吴翠莹, 等. 靶向抑制 frizzled-2 对脑损伤后 wnt5a/Ca²⁺ 介导的神经细胞钙超载的抑制性研究 (英文) [J/CD]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2015(1):28.
- [34] LING HY, GRAY CB, ZAMBON AC, *et al.* Ca²⁺/Calmodulin-dependent protein kinase II δ mediates myocardial ischemia/reperfusion injury through nuclear factor- κ B [J]. *Circ Res*, 2013, 112(6):935.
- [35] ZHOU SS, HE F, CHEN AH, *et al.* Suppression of rat Frizzled-2 attenuates hypoxia/reoxygenation-induced Ca²⁺ accumulation in rat H9c2 cells [J]. *Exp Cell Res*, 2012, 318(13):1480.
- [36] PARADIS S, CHARLES AL, MEYER A, *et al.* Chronology of mitochondrial and cellular events during skeletal muscle ischemia-reperfusion [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310:C968.
- [37] DASKALOPOULOS EP, HERMANS KC, JANSSEN BJ, *et al.* Targeting the Wnt/frizzled signaling pathway after myocardial infarction: a new tool in the therapeutic toolbox? [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2013, 23(4):121.
- [38] DIJKSTERHUIS JP, BALJINNYAM B, STANGER K, *et al.* Systematic mapping of WNT-FZD protein interactions reveals functional selectivity by distinct WNT-FZD pairs [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11):6789.
- [39] ZHAO CH, BUXM, WANG W, *et al.* GEC-derived SFRP5 inhibits Wnt5a-induced macrophage chemotaxis and activation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e85058.
- [40] IIDA H, SCHMEICHEL AM, WANG Y, *et al.* Orchestration of the inflammatory response in ischemia-reperfusion injury [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2007, 12(2):131.
- [41] ZINS K, SCHÄFER R, PAULUS P, *et al.* Frizzled2 signaling regulates growth of high-risk neuroblastomas by interfering with β -catenin-dependent and β -catenin independent signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(29):46187.
- [42] 吴闽付, 陶金艳, 葛正行. 人小细胞肺癌 NCI-H446 细胞成瘤组织中 HSG 及 WNT/Ca²⁺ 信号通路相关基因表达 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(5):533.
- [43] 杨丽晓. 两条 Wnt 信号通路-Wnt-4/APC、 β -catenin、C-myc 在卵巢癌组织中的表达及其意义 [D]. 长春:吉林大学, 2010.
- [44] 李佳纹, 欧阳玲. WNT 信号通路在卵巢癌中的作用 [J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2016, 19(10):1523.
- [45] BITLER BG, NICODEMUSJ P, LI H, *et al.* Wnt5a suppresses epithelial ovarian cancer by promoting cellular senescence [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(19):6184.
- [46] BITTNER M, MELTZER P, CHEN Y, *et al.* Molecular classification of cutaneous malignant melanoma by gene expression profiling [J]. *Nature*, 2000, 406(6795):536.
- [47] WEERARATNA AT, JIANG Y, HOSTETTER G, *et al.* Wnt5a signaling directly affects cell motility and invasion of metastatic melanoma [J]. *Cancer Cell*, 2002, 1(3):279.
- [48] BACHMANN IM, STRAUME O, PUNTERVOLL HE, *et al.* Importance of P-cadherin, β -catenin, and Wnt5a/frizzled for progression of melanocytic tumors and prognosis in cutaneous melanoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(24):8606.
- [49] 谭慧玲; 赵士弟. TRPC3、TRPC6 通道与心血管疾病的研究进展 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(2):273.

(本文编辑 卢玉清)