

# Wnt信号通路在肾脏发育中的作用

王一凡<sup>1,2</sup>, 刘爽<sup>1,2</sup>, 黄春华<sup>1,2,3</sup>, 汪思齐<sup>1,2,3</sup>, 李茂娟<sup>2,3</sup>, 汤海明<sup>1,2,3</sup>, 楼迪栋<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>贵州中医药大学基础医学院法医学教研室, 贵州 贵阳

<sup>2</sup>贵州省法医中药毒理学特色重点实验室, 贵州 贵阳

<sup>3</sup>贵州中医药大学司法鉴定中心, 贵州 贵阳

收稿日期: 2023年4月22日; 录用日期: 2023年5月15日; 发布日期: 2023年5月24日

## 摘要

Wnt信号通路是在胚胎发育过程中起重要作用的高度保守的信号通路, 参与诱导胚胎肾脏发育, 也参与了多种肾脏疾病的发生发展, 且Wnt信号通路常通过经典信号通路和非经典信号通路来传递信息。当Wnt基因表达异常时会导致肾脏发育异常以及产生肾脏疾病, 如先天性肾脏畸形、先天性尿路畸形、多囊肾和肾癌等。通过对不同Wnt配体基因敲除的模型和体外细胞、组织培养等的研究证明了Wnt信号通路在肾脏发育中具有必不可少的作用。此外, 研究还发现在诱导肾单位的形成过程中, 多种亚型的Wnt配体及其受体和转录的相关靶点表达出现上调, 参与调节输尿管芽和后肾间充质的发育和分化等。本文总结了近年来Wnt信号通路在肾脏发育中的研究进展情况, 以便为肾脏疾病的临床治疗提供新的方案。

## 关键词

Wnt信号通路, 肾脏, 发育, 肾脏疾病

# The Role of Wnt Signaling Pathway in Kidney Development

Yifan Wang<sup>1,2</sup>, Shuang Liu<sup>1,2</sup>, Chunhua Huang<sup>1,2,3</sup>, Siqi Wang<sup>1,2,3</sup>, Maojuan Li<sup>2,3</sup>,  
Haiming Tang<sup>1,2,3</sup>, Didong Lou<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Forensic Medicine, School of Basic Medicine, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>2</sup>Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Toxicology in Forensic Medicine, Guiyang Guizhou

<sup>3</sup>Judicial Appraisal Center, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang Guizhou

Received: Apr. 22<sup>nd</sup>, 2023; accepted: May 15<sup>th</sup>, 2023; published: May 24<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 王一凡, 刘爽, 黄春华, 汪思齐, 李茂娟, 汤海明, 楼迪栋. Wnt 信号通路在肾脏发育中的作用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8282-8290. DOI: 10.12677/acm.2023.1351158

## Abstract

The Wnt signaling pathway is a highly conserved signaling pathway that plays an important role in embryonic development and is involved in the induction of embryonic kidney development, as well as in the development of various renal diseases, and the Wnt signaling pathway often transmits information through both classical and non-classical signaling pathways. When Wnt gene expression is abnormal, it leads to abnormal kidney development and kidney diseases such as congenital kidney malformation, congenital urogenital malformation, polycystic kidney and kidney cancer. The essential role of the Wnt signaling pathway in kidney development was demonstrated by studies on different Wnt ligand knockout models and *in vitro* cell and tissue cultures. In addition, it was found that the expression of multiple isoforms of Wnt ligands and their receptors and transcription-related targets appear up-regulated during the induction of renal unit formation, which is involved in regulating the development and differentiation of ureteral buds and posterior renal mesenchyme, among others. In this paper, we summarize the research progress of Wnt signaling pathway in kidney development in recent years in order to provide new options for clinical treatment of kidney diseases.

## Keywords

Wnt Signaling Pathway, Kidney, Development, Kidney Disease

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

Wnt 信号通路是胚胎发育过程中常见的重要信号通路,参与哺乳动物肾脏发育的调控、组织结构维持及损伤修复等多种生理过程,也是肾脏发育研究的热点[1]。Wnt 基因家族是果蝇控制胚胎轴向发育的无翅基因 *Wingless* 在哺乳动物中的同源基因家族,目前已发现 19 种 Wnt 基因,在哺乳动物肾脏的整个发育过程中大量 Wnt 蛋白表达,调控肾脏发育的过程[2]。随着基因修饰技术的普及,转基因和基因敲除小鼠模型被越来越多的应用于肾脏发育的研究,这些研究又与对非洲爪蛙、斑马鱼和人类疾病中的发现相互印证,揭示了 Wnt 信号通路在脊椎动物肾脏发育过程中扮演的重要角色。本文将近年来 Wnt 通路在肾脏发育中的研究进展情况了总结。

## 2. Wnt 信号通路

Wnt 信号通路可分为经典的 Wnt 信号通路和非经典的 Wnt 信号通路。

### 2.1. 经典信号通路和非经典信号通路

#### 2.1.1. 经典的 Wnt 信号通路

经典的 Wnt 信号通路指即  $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -Catenin)依赖性信号通路。 $\beta$ -环连蛋白(是一种多功能蛋白,既是结构蛋白又是一种转录因子,其功能和细胞定位与 Wnt 配体的激活密切相关[3]。E-钙粘蛋白(E-Cadherin)通过其胞内结构域与  $\beta$ -环连蛋白结合,并进一步通过  $\alpha$ -环连蛋白( $\alpha$ -Catenin)与 F-actin 结合从

而与细胞骨架相连,参与细胞黏附连接的形成[4]。在 Wnt 通路未激活情况下,细胞质中支架蛋白(Axin)、APC 蛋白以及糖原合成酶激酶 3 $\beta$  (glycogen synthetase kinase 3 $\beta$ , GSK3 $\beta$ )组成破坏复合体,介导  $\beta$ -环连蛋白磷酸化,磷酸化的  $\beta$ -环连蛋白经泛素化-蛋白酶体途径降解[1]。当 Wnt 配体与细胞膜表面的受体卷曲蛋白(frizzled, FZD)结合,并与低密度脂蛋白相关蛋白-5 (LRP5)和 LRP6 组成受体复合体,可驱动胞内 DVL (Dishevelled protein)向破坏复合体聚集,抑制  $\beta$ -环连蛋白的降解。随着胞质内  $\beta$ -环连蛋白的累积, $\beta$ -环连蛋白被转运进入细胞核,与 T 细胞因子(T Cell Factor, TCF)和淋巴增强因子(Lym-phoid Enhancing Factor, LEF)转录因子形成复合体,启动 Wnt 依赖的基因表达,实现 Wnt 信号通路的激活[4]。

### 2.1.2. 非经典 Wnt 信号通路

非经典 Wnt 信号通路是不依赖  $\beta$ -环连蛋白的信号转导过程。如 Wnt/PCP 信号转导,Wnt 蛋白与细胞表面的 FZD 跨膜受体结合,然后通过 DVL 蛋白激活小 GTPases 和 C-Jun 氨基末端激酶(JNK),参与细胞骨架组织和基因表达的调控,在上皮细胞和间充质细胞结构变化过程中的定向信息传递和极性产生有重要作用[5]。另一种非经典 Wnt 信号通路是 Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路,Wnt 蛋白与细胞表面的 FZD 跨膜受体结合后激活 G 蛋白而活化磷脂酶-C (PLC),PLC 进一步通过释放 IP<sub>3</sub> 促使细胞释放 Ca<sup>2+</sup>,导致环鸟苷酸(cGMP)水平降低,钙调神经磷酸酶(Calcineurin, CaN)和蛋白激酶-C (PKC)被激活[6]。这些过程刺激核因子 NFAT 和其他转录因子,如环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP Response Element-Binding Protein-1, CREB) [6]。

## 2.2. Wnt 蛋白的分泌

Wnt 蛋白是一种分泌蛋白,作为旁分泌和自分泌的配体激活信号通路。Wnt 蛋白在粗面内质网合成,通过 O-酰基转移酶完成棕榈酰基修饰。脂化后的 Wnt 蛋白与跨膜蛋白 Wnless (Wls)结合,经高尔基体运输分泌[7]。由于脂酰基的疏水性,分泌的 Wnt 通过与脂蛋白或蛋白多糖结合而黏附于细胞膜上[8]。

## 2.3. Wnt 信号通路受体

与 Wnt 蛋白结合的受体复合体由 FZD、LRP5 和 LRP6 三种蛋白组成。FZD 蛋白是一种七次跨膜受体,N 端富含半胱氨酸的结构域可识别 Wnt 蛋白,七次跨膜结构域可以将 Wnt 蛋白固定在 FZD 蛋白表面[9] [10]。LRP5 和 LRP6 都是单次跨膜蛋白,两种蛋白有高度同源性,与 FZD 结合形成受体复合体,是激活 Wnt/ $\beta$ -环连蛋白信号通路必不可少的[11]。Wnt 蛋白与受体 FZD 家族蛋白和 LRP5/6 受体结合,会失活 GSK3 $\beta$  并阻止破坏复合体的组装,使  $\beta$ -连环素的降解被抑制,从而积累  $\beta$ -连环素并转运到细胞核[12]。肾素受体(PRR)也调节细胞 Wnt/ $\beta$ -环连蛋白信号通路,PRR 由 Wnt/ $\beta$ -环连蛋白信号通路激活诱导表达,是经典的 Wnt 信号的放大器,同时也是 FZD-LRP5 或 FZD-LRP6 受体复合体信号转导所必需的[13]。实验表明,PRR 敲除的转基因小鼠不能存活,这进一步突显了 PRR 作为辅助受体的重要性[14]。除 LRP5 和 LRP6 外,受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 (Receptor tyrosine kinase-like Orphan Receptor1, ROR1)和 ROR2 也可作为 Wnt 受体,在非经典的 Wnt 通路中发挥作用[15]。

## 3. Wnt 蛋白家族与肾单位的形成

多种 Wnt 蛋白家族成员参与了肾脏发育过程不同阶段,并发挥着重要作用。在小鼠胚胎的发育过程中,经典 Wnt 通路下游的 TCF 转录因子最先出现在 E11.5 天的输尿管芽中,大量表达出现在 E13 到 E15 天胚胎的输尿管芽和后肾间充质上皮细胞中,并且这些信号在发育成熟的肾脏中迅速减少,在出生后表达消失[16]。通过对不同亚型 Wnt 敲除的转基因小鼠的研究证明了 Wnt 信号通路参与了诱导帽状间充质的发育和肾单位的成熟过程。

### 3.1. Wnt9b 能够促进输尿管芽和后肾间充质的发育成熟

在肾脏形成的过程中, 输尿管芽和后肾间充质接触并相互诱导是肾脏发育关键过程。体外培养分离的输尿管芽和后肾间充质会产生两种组织退化, 但通过外源性的 Wnt 信号和其他生长因子的刺激可促进分离后的后肾间充质继续发育[17] [18]。在小鼠肾脏发育过程中, Wnt9b 基因最初在输尿管芽中表达, 后肾发育阶段输尿管芽的顶端和茎表达, 并一直保持表达达到成年[19]。Wnt9b 作为输尿管芽源性的细胞因子, 可以诱导帽状间充质从干细胞表型进一步分化为永久性的肾单位细胞谱系[20]。同时, 输尿管芽表达的 Wnt9b 启动帽状间充质中 Wnt4、Fgf8、Pax8、Lhx1 基因的表达, 进一步调节肾脏的发育[20] [21] [22] [23]。

### 3.2. Wnt4 促进后肾间充质的发育

表达 Wnt1、Wnt3a、Wnt4、Wnt7a 和 Wnt7b 的细胞系, 能够诱导分离培养的后肾间充质, 促进其进一步分化[18], 其中 Wnt4 是诱导帽状间充质发育过程中最主要的必须性内源性 Wnt 家族蛋白[21]。Wnt4 能够诱导肾后间充质细胞的聚集, 促进肾后间充质细胞发生间充质上皮转换(Mesenchymal to Epithelial Transition, MET), 发育成肾单位[21]。而细胞命运图谱研究表明, 成熟的肾单位完全由表达 Wnt4 基因的细胞后代组成[24]。对非洲爪蛙的研究中也发现, xWnt4 主要表达于前肾的原基和肾脏发育后期的肾小管顶端, 参与了非洲爪蛙的前肾小管发育和小鼠的肾脏发育过程[25]。Wnt4 基因敲除的斑马鱼模型肾单位会在形成肾小管前聚体之前停止分化, 最终只能形成残缺的肾脏[21]。总之, 输尿管芽表达的 Wnt9b 会诱导帽状间充质中 Wnt4 的表达增高, 而 Wnt4 会进一步促进后肾间充质的发育, 这一系列反应在肾后间充质的聚集和发育中起着重要作用。

### 3.3. Wnt11 促进肾脏的集合管发育

输尿管芽分化过程中产生的分支是决定最终肾单位数量的关键因素, 而肾单位的数量对成人肾脏的大小起决定作用。胶质细胞源神经营养因子(GDNF)依赖的信号转导能够促进集合管系统的形成。在肾脏发育的最初阶段, 帽状间充质表达 GDNF, 通过原癌基因(RET)向输尿管芽发出信号, 促进输尿管芽向内生长和分支形成, GDNF 或 RET 的表达发生改变都会影响肾脏的生长发育[26] [27]。Wnt11 在发育的输尿管芽末端表达[28], 能够激活 GDNF/RET 通路共同促进集合管的发育[29]。但与 Wnt1、Wnt3a、Wnt4、Wnt7a 和 Wnt7b 不同, Wnt11 不能诱导体外的后肾间充质组织发育[18]。非洲爪蛙所分泌的 Wnt11b 可以诱导其肾脏的形成, 但哺乳动物的 Wnt11b 在进化过程中丢失, 这可能是哺乳动物前肾退化的原因[30]。Wnt11 敲除的转基因小鼠肾单位数量明显变少, 肾脏体积缩小[29]。Wnt11 功能的缺失会延迟输尿管芽的第一个分支形成的时间, 同时帽状间充质中表达的 GDNF 出现短时间的减少。而用外源性的 GDNF 刺激分离到体外的后肾, 发现输尿管芽尖端中的 Wnt11 表达增加, 说明 Wnt11 和 GDNF/RET 通路在小鼠肾脏发育中形成了一个正反馈信号环路, 有助于产生足够数量的输尿管芽分支并形成集合管系统, 诱导相应数量的肾单位产生[31]。

### 3.4. Wnt7b 和 Wnt4 促进肾脏的髓质发育

血浆在皮质滤过后形成原尿, 在髓质进行渗透压调节, 以及部分物质的分泌与重吸收。肾髓质主要由髓袢和集合管构成, 它们在肾脏呈放射状分布, 为肾脏发挥其分泌和排泄功能提供结构基础。Wnt7b 一般会在输尿管芽的茎中表达, 也有诱导体外分离的后肾间充质分化的能力[18]。敲除输尿管芽细胞中的 Wnt7b 基因不会影响肾单位的形成, 但髓质会发生退化, 表示肾髓质的形成与肾单位的形成没有直接联系[2]。Wnt7b 敲除的转基因小鼠肾脏大小接近正常, 输尿管芽分支的尖端数量没有明显变化, 但髓质中的髓袢出现断裂和发育不全, 近端的输尿管芽管腔也出现扩张[2]。当输尿管芽表达的 Wnt7b 拮抗蛋白

Dickkopf 相关蛋白 1 (Dickkopf-1) 受到抑制时, 肾髓质会出现过度生长, 这些表明肾脏髓质的发育取决于 Wnt7b 与拮抗蛋白 Dickkopf-1 之间的动态平衡[32]。Wnt4 也同样在发育肾脏的髓质表达, Wnt4 基因敲除大鼠髓质中 Bmp4 的表达降低, 会促进分化标志物平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA)的表达降低, 提示髓质中的周细胞分化失败[33]。这些研究表明, Wnt7b 和 Wnt4 两种蛋白参与协调肾脏髓质发育。

### 3.5. Wnt5a 在早期肾脏发育中的作用

近期研究发现, 非典型 Wnt5a/Ror2 信号通路会诱导后肾间充质的分化, 影响肾脏形态[34]。Wnt5a 基因敲除的斑马鱼会出现肾小球囊肿和肾小管扩张, Wnt5a 基因敲除的小鼠肾脏表型严重受损, 多种组织的发育和分化出现紊乱, 如肾脏发育不全、融合肾、肾积水和输尿管发育畸形, 导致先天性肾和尿路畸形[35]。

## 4. Wnt/ $\beta$ -环连蛋白信号通路与肾脏发育的关系

Wnt/ $\beta$ -环连蛋白信号通路中的多种蛋白都参与了肾脏发育的过程。LRP6 基因敲除的小鼠会表现出泌尿生殖系统的缺陷和囊性肾发育不全, 表明 Wnt 通路的受体 LRP6 参与了肾脏早期的发育过程[36]。FZD 受体也与肾脏的发育有密切关系, 非洲爪蛙的 xFrizzled8 (xFZ8) 受体的基因表达抑制可造成前肾小管的分支出现明显缺陷, 表明 xFZ8 维持前输尿管芽和肾小管的正常上皮结构有重要意义[37], 而 FZD4 和 FZD8 基因敲除的小鼠也表现出输尿管芽生长紊乱和肾脏体积减小[38]。锂作为 Wnt 信号的激动剂, 能通过抑制 GSK-3 $\beta$  的表达使  $\beta$ -环连蛋白增多, 可在体外诱导后肾间充质细胞出现上皮分化, 而另一种 GSK-3 $\beta$  的抑制剂 6-溴靛玉红-3'-脲(BIO)处理体外后肾间充质组织则出现大量的上皮样改变和肾单位的完全分离[39]。同样, 上调  $\beta$ -环连蛋白、LEF1 和 TCF1 的表达也能诱导体外的后肾间充质组织肾单位出现分化, 提示这些 Wnt/ $\beta$ -环连蛋白信号通路相关蛋白都在肾脏发育过程中发挥作用[40]。

在小鼠胚胎 E6.5 天时即可检测到  $\beta$ -环连蛋白的表达, 参与了前后轴、原始条纹和中胚层的形成[41]。体内外的研究表明, Six2 和 LEF/TCF 转录因子结合形成调节复合物, 能够维持祖细胞形态, 而  $\beta$ -环连蛋白进入该复合物后, 激活 Wnt 经典通路促进靶基因转录, 促进肾脏发育, 故 Six2 和 LEF/TCF 转录因子形成的复合体能够调控着肾单位祖细胞维持和肾脏发育之间的平衡[42]。在特异性输尿管芽  $\beta$ -环连蛋白基因敲除的小鼠发育过程中, 不同分支的肾小管上皮细胞形态异常, 会产生肾脏功能发育不良[43]。大鼠胚胎肾脏体外培养上皮细胞分化的过程中,  $\beta$ -环连蛋白/TCF 的下游基因如细胞周期蛋白 d1 (Cyclin d1) 和 Emx2 的表达增加[44]。在发育过程中敲除肾脏的  $\beta$ -环连蛋白基因, 小鼠会出现肾功能异常、肾实质发育不良、肾小管浅层缺失, 以及肾小囊上皮细胞缺失等表型[45]。这些结果表明, Wnt/ $\beta$ -环连蛋白信号在肾脏发育阶段发挥了不可或缺的作用。

## 5. Wnt/PCP 信号通路与肾单位的形成

近年来不断有证据证明 Wnt/PCP 信号通路在肾脏的发育和发挥生理功能中起着关键作用。平面细胞极性通路(Planar Cell Polarity, PCP)可以通过小 GTPases、Daam1 和 c-Jun 等下游效应分子起作用, 参与细胞骨架的组装、细胞增殖和纤毛发生等活动。PCP 过程中的核心基因如 Vangl2, Celsr1, Fzd3/6 和 Dvl1/2 表达的缺失会导致细胞定向分裂的丧失, 细胞出现汇集延伸, 最终导致囊性肾病的发生[46]。PCP 的一些蛋白会在肾脏发育中的上皮细胞中表达, 在细胞分裂方向、运动、黏附和对成熟肾脏的形态发生的过程中发挥作用[47]。研究表明 PCP 主要在输尿管芽分支和伸长的过程中发挥作用, 最终决定输尿管芽的管径、长度和形状。

Wnt5a、Wnt7b、Wnt9b 和 Wnt11 是 PCP 途径的 Wnt 配体, 这些配体基因敲除的小鼠模型都会表现出输尿管芽分支的缺陷[47]。中胚层来源的肾小管上皮细胞表达 Wnt5a, 激活 Wnt5a/Ror2 信号通路,

这些信号调控输尿管芽的扩张。Wnt5a 基因敲除小鼠肾脏中 GDNF 蛋白过表达, 会过度刺激后肾间充质和输尿管芽的发育, 使后肾间充质的定位失调, 使体内出现过多且发育不成熟的肾脏和输尿管[48]。Wnt7b 基因敲除斑马鱼也会因为髓质的集合管上皮细胞分裂平面的解体导致髓质发育出现异常, 最终不能形成浓缩尿[2]。而 Wnt9b 对形成肾小管的长度和直径的影响很重要, 在肾脏形态发生过程中缺少 Wnt9b 会扰乱上皮细胞的 PCP, 并导致多囊肾病(PKD)的发生[19]。

## 6. Wnt 信号通路与肾脏囊肿的形成

肾小管上皮细胞中的  $\beta$ -环连蛋白过表达会诱导肾脏发生多囊病变。在肾小管上皮细胞过表达  $\beta$ -环连蛋白的小鼠表现出严重的多囊肾、肾功能异常, 其表型与人常染色体显性遗传性多囊肾病(ADPKD)相似[49]。条件性敲除小鼠肾小管上皮细胞的 APC 基因后,  $\beta$ -环连蛋白的表达水平增高, 小鼠的肾脏发育过程中有多个囊肿形成[50]。水通道蛋白-1 (AQP1)是肾脏近端小管和髓祥降支的分子标志物, AQP1 过表达可以抑制  $\beta$ -环连蛋白和 Cyclin d1 的表达, AQP1 基因敲除的胚胎肾脏的大小和囊肿数量较对照组明显增加[51]。Ahi1 基因编码的 Jouberin 蛋白能够调节肾脏的 Wnt 信号转导 Ahi1 基因敲除的小鼠能够促进  $\beta$ -环连蛋白的表达及核聚集, 并上调下游基因的转录, 使肾脏发生囊性病变和畸形[52]。这些结果表明, Wnt- $\beta$ -环连蛋白信号通路的激活参与了多囊肾脏病的发病过程。

基因突变也是多囊肾产生的原因之一, 这些基因突变往往影响了肾小管上皮细胞初级纤毛的形成和 Wnt 蛋白的表达[53]。初级纤毛形成受损会导致肾小管内液体的流动和  $\text{Ca}^{2+}$ 内流出现紊乱, 最终导致囊性肾病的形成[54]。同时, 在肾小管发育的延长过程中, 需要肾小管上皮细胞定向分裂, 而调节细胞极性的 Wnt/PCP 信号通路在这一过程中发挥的作用至关重要。PCP 信号能够调节肾单位的成熟和有丝分裂的方向, 调节过程异常也会导致动物模型肾脏出现多囊病变[55]。总而言之, 经典的 Wnt/ $\beta$ -环连蛋白信号通路和非经典的 Wnt/PCP 信号通路均与肾脏囊性病变的形成密切相关, 在肾脏发育发挥重要作用[56]。

## 7. 展望

肾脏的发育伴随着复杂而又精密的细胞间通讯过程, Wnt 信号通路是主导因素之一。不同的 Wnt 配体在肾脏发育的不同阶段表现出特定的功能, 如 Wnt9b 和 Wnt4 参与诱导帽间充质细胞发育形成肾单位, WNT11 能够影响早期的输尿管芽的分支, 并决定最终的肾脏大小, WNT7b 参与肾脏髓质形成。而在胚胎的肾脏中也表达的 Wnt2b、Wnt5a 和 Wnt6 等 Wnt 配体, 对于肾脏发育的作用仍不明确。其中 Wnt2/Wnt2b 双基因敲除小鼠的肾脏表型未出现明显改变[57], 提示我们 Wnt2b 可能不是诱导肾脏发育的关键因素。经典和非经典的 Wnt 信号通路都在诱导输尿管芽、肾单位的形成和进一步分化中起重要作用, 而涉及到 Wnt/PCP 信号通路的肾脏形态转变过程需要更进一步研究。Wnt 基因敲除对肾脏的表型产生严重的影响, 如 Wnt9b 敲除的小鼠肾脏出现多囊病变, Wnt4 敲除的斑马鱼不能分化出成熟的肾单位, Wnt7b 敲除影响小鼠的肾髓质形成等等。这些模型提示 Wnt 信号转导的失败可能是人类先天性肾脏与尿路异常的原因。

综上所述, Wnt 通路在输尿管芽和肾单位的诱导、分化过程中发挥了重要作用, 而 Wnt 信号的失调会导致肾脏发生不同程度的病变, 我们需要更深刻的探索 Wnt 信号通路在肾脏发育过程中发挥的作用, 从而更好地理解肾脏各种疾病的发展过程, 并通过调控 Wnt 信号通路, 实现对各种肾脏疾病更有效的诊断和治疗。

## 项目基金

省教育厅特色重点实验室(黔教合 KY 字[2021] 004); 2020 省科技支撑(黔教合支撑[2020] 4Y209); 黔教合 KY 字[2022] 386 号。

## 参考文献

- [1] Nusse, R. and Clevers, H. (2017) Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling, Disease, and Emerging Therapeutic Modalities. *Cell*, **169**, 985-999. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.05.016>
- [2] Grollman, A.P. (2013) Aristolochic Acid Nephropathy: Harbinger of a Global Iatrogenic Disease. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, **54**, 1-7. <https://doi.org/10.1002/em.21756>
- [3] Medina, M.A., Oza, G., Sharma, A., et al. (2020) Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Conventional and Advanced Therapeutic Strategies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article No. 2078. <https://doi.org/10.3390/ijerph17062078>
- [4] Schunk, S.J., Floege, J., Fliser, D. and Speer, T. (2021) Wnt- $\beta$ -Catenin Signalling—A Versatile Player in Kidney Injury and Repair. *Nature Reviews Nephrology*, **17**, 172-184. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00343-w>
- [5] Valenta, T., Hausmann, G. and Basler, K. (2012) The Many Faces and Functions of  $\beta$ -Catenin. *The EMBO Journal*, **31**, 2714-2736. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012.150>
- [6] Ma, L. and Wang, H.-Y. (2007) Mitogen-Activated Protein Kinase p38 Regulates the Wnt/Cyclic GMP/ $\text{Ca}^{2+}$  Non-canonical Pathway. *Journal of Biological Chemistry*, **282**, 28980-28990. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702840200>
- [7] Harterink, M. and Korswagen, H.C. (2012) Dissecting the Wnt Secretion Pathway: Key Questions on the Modification and Intracellular Trafficking of Wnt Proteins. *Acta Physiologica*, **204**, 8-16. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02287.x>
- [8] Gross, J.C., Chaudhary, V., Bartscherer, K. and Boutros, M. (2012) Active Wnt Proteins Are Secreted on Exosomes. *Nature Cell Biology*, **14**, 1036-1045. <https://doi.org/10.1038/ncb2574>
- [9] Hsieh, J.C., Rattner, A., Smallwood, P.M. and Nathans, J. (1999) Biochemical Characterization of Wnt-Frizzled Interactions Using a Soluble, Biologically Active Vertebrate Wnt Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **96**, 3546-3551. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.7.3546>
- [10] Janda, C.Y., Waghray, D., Levin, A.M., Thomas, C. and Garcia, K.C. (2012) Structural Basis of Wnt Recognition by Frizzled. *Science*, **337**, 59-64. <https://doi.org/10.1126/science.1222879>
- [11] Tamai, K., Semenov, M., Kato, Y., et al. (2000) LDL-Receptor-Related Proteins in Wnt Signal Transduction. *Nature*, **407**, 530-535. <https://doi.org/10.1038/35035117>
- [12] Ren, Q., Chen, J. and Liu, Y. (2021) LRP5 and LRP6 in Wnt Signaling: Similarity and Divergence. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 670960. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.670960>
- [13] Li, Z., Zhou, L., Wang, Y., et al. (2017) (Pro)Renin Receptor Is an Amplifier of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling in Kidney Injury and Fibrosis. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 2393-2408. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016070811>
- [14] Riediger, F., Quack, I., Qadri, F., et al. (2011) Prorenin Receptor Is Essential for Podocyte Autophagy and Survival. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 2193-2202. <https://doi.org/10.1681/ASN.2011020200>
- [15] Oishi, I., Suzuki, H., Onishi, N., et al. (2003) The Receptor Tyrosine Kinase Ror2 Is Involved in Non-Canonical Wnt5a/JNK Signalling Pathway. *Genes to Cells*, **8**, 645-654. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2003.00662.x>
- [16] Iglesias, D.M., Hueber, P.A., Chu, L., et al. (2007) Canonical WNT Signaling during Kidney Development. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **293**, F494-F500. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00416.2006>
- [17] Saxén, L. and Sariola, H. (1987) Early Organogenesis of the Kidney. *Pediatric Nephrology*, **1**, 385-392. <https://doi.org/10.1007/BF00849241>
- [18] Kispert, A., Vainio, S. and McMahon, A.P. (1998) Wnt-4 Is a Mesenchymal Signal for Epithelial Transformation of Metanephric Mesenchyme in the Developing Kidney. *Development*, **125**, 4225-4234. <https://doi.org/10.1242/dev.125.21.4225>
- [19] Karner, C., Chirumamilla, R., Aoki, S., et al. (2009) Wnt9b Signaling Regulates Planar Cell Polarity and Kidney Tubule Morphogenesis. *Nature Genetics*, **41**, 793-799. <https://doi.org/10.1038/ng.400>
- [20] Carroll, T.J., Park, J.S., Hayashi, S. Majumdar, A. and McMahon, A.P. (2005) Wnt9b Plays a Central Role in the Regulation of Mesenchymal to Epithelial Transitions Underlying Organogenesis of the Mammalian Urogenital System. *Developmental Cell*, **9**, 283-292. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2005.05.016>
- [21] Stark, K., Vainio, S., Vassileva, G. and McMahon, A.P. (1994) Epithelial Transformation of Metanephric Mesenchyme in the Developing Kidney Regulated by Wnt-4. *Nature*, **372**, 679-683. <https://doi.org/10.1038/372679a0>
- [22] Grieshammer, U., Cebrián, C., Ilagan, R., et al. (2005) FGF8 Is Required for Cell Survival at Distinct Stages of Nephrogenesis and for Regulation of Gene Expression in Nascent Nephrons. *Development*, **132**, 3847-3857. <https://doi.org/10.1242/dev.01944>
- [23] Kobayashi, A., Kwan, K.-M., Carroll, T.J., et al. (2005) Distinct and Sequential Tissue-Specific Activities of the

- LIM-Class Homeobox Gene *Lim1* for Tubular Morphogenesis during Kidney Development. *Development*, **132**, 2809-2823. <https://doi.org/10.1242/dev.01858>
- [24] Shan, J., Jokela, T., Skovorodkin, I. and Vainio, S. (2010) Mapping of the Fate of Cell Lineages Generated from Cells That Express the *Wnt4* Gene by Time-Lapse during Kidney Development. *Differentiation*, **79**, 57-64. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2009.08.006>
- [25] Saulnier, D.M.E., Ghanbari, H. and Brändli, A.W. (2002) Essential Function of Wnt-4 for Tubulogenesis in the *Xenopus* Pronephric Kidney. *Developmental Biology*, **248**, 13-28. <https://doi.org/10.1006/dbio.2002.0712>
- [26] Schuchardt, A., D'Agati, V., Larsson-Blomberg, L., Costantini, F. and Pachnis, V. (1994) Defects in the Kidney and Enteric Nervous System of Mice Lacking the Tyrosine Kinase Receptor *Ret*. *Nature*, **367**, 380-383. <https://doi.org/10.1038/367380a0>
- [27] Sánchez, M.P., Silos-Santiago, I., Frisén, J., *et al.* (1996) Renal Agenesis and the Absence of Enteric Neurons in Mice Lacking GDNF. *Nature*, **382**, 70-73. <https://doi.org/10.1038/382070a0>
- [28] Lako, M., Strachan, T., Bullen, P., *et al.* (1998) Isolation, Characterisation and Embryonic Expression of *WNT11*, a Gene Which Maps to 11q13.5 and Has Possible Roles in the Development of Skeleton, Kidney and Lung. *Gene*, **219**, 101-110. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(98\)00393-X](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(98)00393-X)
- [29] Majumdar, A., Vainio, S., Kispert, A., McMahon, J. and McMahon, A.P. (2003) *Wnt11* and *Ret/Gdnf* Pathways Cooperate in Regulating Ureteric Branching During Metanephric Kidney Development. *Development*, **130**, 3175-3185. <https://doi.org/10.1242/dev.00520>
- [30] Tételin, S. and Jones, E.A. (2010) *Xenopus* *Wnt11b* Is Identified as a Potential Pronephricinducer. *Developmental Dynamics*, **239**, 148-159. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22012>
- [31] Pepicelli, C.V., Kispert, A., Rowitch, D.H. and McMahon, A.P. (1997) GDNF Induces Branching and Increased Cell Proliferation in the Ureter of the Mouse. *Developmental Biology*, **192**, 193-198. <https://doi.org/10.1006/dbio.1997.8745>
- [32] Pietilä, I., Ellwanger, K., Railo, A., *et al.* (2011) Secreted Wnt Antagonist Dickkopf-1 controls Kidney Papilla Development Coordinated by Wnt-7b Signalling. *Developmental Biology*, **353**, 50-60. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2011.02.019>
- [33] Itäranta, P., Chi, L., Seppänen, T., *et al.* (2006) Wnt-4 Signaling is Involved in the Control of Smooth Muscle Cell Fate via *Bmp-4* in the Medullary Stroma of the Developing Kidney. *Developmental Biology*, **293**, 473-483. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2006.02.019>
- [34] Lyons, J.P., Mueller, U.W., Ji, H., Everett, C., Fang, X., Hsieh, J.C., Barth, A.M. and McCrea, P.D. (2004) Wnt-4 Activates the Canonical  $\beta$ -Catenin-Mediated Wnt Pathway and Binds Frizzled-6 CRD: Functional Implications of Wnt/ $\beta$ -Catenin Activity in Kidney Epithelial Cells. *Experimental Cell Research*, **298**, 369-387. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2004.04.036>
- [35] Pietilä, I., Prunskaitė-Hyyryläinen, R., Kaisto, S., *et al.* (2016) Wnt5a Deficiency Leads to Anomalies in Ureteric Tree Development, Tubular Epithelial Cell Organization and Basement Membrane Integrity Pointing to a Role in Kidney Collecting Duct Patterning. *PLOS ONE*, **11**, e0147171. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147171>
- [36] Wang, Y., Stokes, A., Duan, Z., *et al.* (2016) LDL Receptor-Related Protein 6 Modulates *Ret* Proto-Oncogene Signaling in Renal Development and Cystic Dysplasia. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 417-427. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014100998>
- [37] Satow, R., Chan, T.-C. and Asashima, M. (2004) The Role of *Xenopus* Frizzled-8 in Pronephric Development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **321**, 487-494. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.06.166>
- [38] Ye, X., Wang, Y., Rattner, A. and Nathans, J. (2011) Genetic Mosaic Analysis Reveals a Major Role for Frizzled 4 and Frizzled 8 in Controlling Ureteric Growth in the Developing Kidney. *Development*, **138**, 1161-1172. <https://doi.org/10.1242/dev.057620>
- [39] Davies, J.A. and Garrod, D.R. (1995) Induction of Early Stages of Kidney Tubule Differentiation by Lithium Ions. *Developmental Biology*, **167**, 50-60. <https://doi.org/10.1006/dbio.1995.1006>
- [40] Kuure, S., Popsueva, A., Jakobson, M., Sainio, K. and Sariola, H. (2007) Glycogen Synthase Kinase-3 Inactivation and Stabilization of  $\beta$ -Catenin Induce Nephron Differentiation in Isolated Mouse and Rat Kidney Mesenchymes. *Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 1130-1139. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006111206>
- [41] Mohamed, O.A., Clarke, H.J. and Dufort, D. (2004)  $\beta$ -Catenin Signaling Marks the Prospective Site of Primitive Streak Formation in the Mouse Embryo. *Developmental Dynamics*, **231**, 416-424. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20135>
- [42] Park, J.S., Ma, W., O'Brien, L.L., *et al.* (2012) *Six2* and Wnt Regulate Self-Renewal and Commitment of Nephron Progenitors through Shared Gene Regulatory Networks. *Developmental Cell*, **23**, 637-651. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2012.07.008>
- [43] Marose, T.D., Merkel, C.E., McMahon, A.P. and Carroll, T.J. (2008)  $\beta$ -Catenin Is Necessary to Keep Cells of Ureteric



- Bud/wolffian Duct Epithelium in a Precursor State. *Developmental Biology*, **314**, 112-126. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.11.016>
- [44] Schmidt-Ott, K.M., Masckauchan, T.N., Chen, X., *et al.* (2007)  $\beta$ -Catenin/TCF/Lef Controls a Differentiation-Associated Transcriptional Program in Renal Epithelial Progenitors. *Development*, **134**, 3177-3190. <https://doi.org/10.1242/dev.006544>
- [45] Grouls, S., Iglesias, D.M., Wentzensen, N., *et al.* (2012) Lineage Specification of Parietal Epithelial Cells Requires  $\beta$ -Catenin/Wnt Signaling. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 63-72. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121257>
- [46] PPapakrivopoulou, E., Dean, C.H., Copp, A.J. and Long, D.A. (2014) Planar Cell Polarity and The kidney. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **29**, 1320-1326. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft484>
- [47] Carroll, T.J. and Das, A. (2011) Planar Cell Polarity in Kidney Development and Disease. *Organogenesis*, **7**, 180-190. <https://doi.org/10.4161/org.7.3.18320>
- [48] Nishita, M., Qiao, S., Miyamoto, M., *et al.* (2014) Role of Wnt5a-Ror2 Signaling in Morphogenesis of the Metanephric Mesenchyme during Ureteric Budding. *Molecular and Cellular Biology*, **34**, 3096-3105. <https://doi.org/10.1128/MCB.00491-14>
- [49] Saadi-Kheddouci, S., Berrebi, D., Romagnolo, B., *et al.* (2001) Early Development of Polycystic Kidney Disease in Transgenic Mice Expressing an Activated Mutant of the  $\beta$ -Catenin Gene. *Oncogene*, **20**, 5972-5981. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204825>
- [50] Qian, C.-N., Knol, J., Igarashi, P., *et al.* (2005) Cystic Renal Neoplasia Following Conditional Inactivation of Apc in Mouse Renal Tubular Epithelium. *Journal of Biological Chemistry*, **280**, 3938-3945. <https://doi.org/10.1074/jbc.M410697200>
- [51] Wang, W., Li, F., Sun, Y., *et al.* (2015) Aquaporin-1 Retards Renal Cyst Development in Polycystic Kidney Disease by Inhibition of Wnt Signaling. *The FASEB Journal*, **29**, 1551-1563. <https://doi.org/10.1096/fj.14-260828>
- [52] Lancaster, M.A., Louie, C.M., Silhavy, J.L., *et al.* (2009) Impaired Wnt- $\beta$ -Catenin Signaling Disrupts Adult Renal Homeostasis and Leads to Cystic Kidney Ciliopathy. *Nature Medicine*, **15**, 1046-1054. <https://doi.org/10.1038/nm.2010>
- [53] Bergmann, C., Guay-Woodford, L.M., Harris, P.C., *et al.* (2018) Polycystic Kidney Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0047-y>
- [54] Simons, M. and Walz, G. (2006) Polycystic Kidney Disease: Cell Division without a c(l)ue? *Kidney International*, **70**, 854-864. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001534>
- [55] Fischer, E., Legue, E., Doyen, A., *et al.* (2006) Defective Planar Cell Polarity in Polycystic Kidney Disease. *Nature Genetics*, **38**, 21-23. <https://doi.org/10.1038/ng1701>
- [56] Lancaster, M.A. and Gleeson, J.G. (2010) Cystic Kidney Disease: The Role of Wnt Signaling. *Trends in Molecular Medicine*, **16**, 349-360. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.05.004>
- [57] Goss, A.M., Tian, Y., Tsukiyama, T., *et al.* (2009) Wnt2/2b and  $\beta$ -Catenin Signaling Are Necessary and Sufficient to Specify Lung Progenitors in the Foregut. *Developmental Cell*, **17**, 290-298. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2009.06.005>