

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2011.00684

Wnt 信号通路与后口动物体轴的进化发育

钱光辉, 王义权

厦门大学生命科学学院, 厦门 361005

摘要: 动物体轴极性的建立和最初胚轴的形成涉及到一系列信号通路的调控, Wnt 信号通路是其中一条十分保守的信号通路, 并且 Wnt/ β -catenin 信号通路中的关键成员早在海绵动物中就有发现, 暗示这一信号通路相对于其他信号路径来说可能是最早参与原始后生动物体轴发育的信号通路之一, 并且在体轴后端和腹部的发育及命运分化方面发挥着重要作用。近年来, 随着体外功能实验体系的建立, 人们发现 Wnt 信号通路中很多基因都不同程度地影响了早期胚轴的形成, 例如 *wnt* 基因、母源性基因 β -catenin 以及一系列转录因子等。文章首先对参与后生动物体轴发育的 *wnt* 基因家族的起源与进化关系做一简要分析, 并进一步就经典的 Wnt/ β -catenin 通路与后口动物的海胆、文昌鱼、斑马鱼、爪蟾和小鼠等类群体轴极性的建立乃至整个体轴形成方面的研究进展做一综述。

关键词: 动物体轴; Wnt 信号通路; β -catenin; 进化; 发育

Wnt signaling pathway and the Evo-Devo of deuterostome axis

QIAN Guang-Hui, WANG Yi-Quan

School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China

Abstract: A series of signal transduction pathways have been found to regulate the polarity establishment and formation of animal primary body axis. Among them, Wnt signaling pathway is extremely conserved and several key components in the pathway have been identified in the demosponge lineage. This implies that it is one of the earliest pathways involved in the ancestral metazoan axis development and might play an important role in specification and development of posterior and ventral fate of animal axis. Recently, with the establishment of functional experiments *in vitro*, the body plan formation has been found to be affected, in varying degrees, by many genes in the Wnt signaling pathway, such as members of *wnt* gene family, maternal gene β -catenin and some transcription factor encoding genes. In this review, we analyzed the evolutionary origin of the *wnt* gene family involved in development of metazoan body plans, and then made a brief review on the roles of canonical Wnt/ β -catenin signaling in the polarity establishment and formation of primary body axis in diverse deuterostomes including sea urchin, amphioxus, zebrafish, frog, and mouse.

Keywords: animal body axis; Wnt signaling pathway; β -catenin; evolution; development

动物是如何建立并形成最初的体轴(Body plan formation)是生命科学研究领域中一个重要的生物

学基础问题。对这个问题的回答有助于人们了解动物(包括人类)是如何从一个受精卵沿着前后轴

收稿日期: 2010-12-25; 修回日期: 2011-02-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30830023, 31071110)资助

作者简介: 钱光辉, 博士研究生, 专业方向: 动物发育遗传与分子进化。E-mail: qianguanghui@yahoo.cn

通讯作者: 王义权, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 动物分子遗传与进化。E-mail: wangyq@xmu.edu.cn

网络出版时间: 2011-5-23 16:53:35

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20110523.1653.004.html>

(Anterior-posterior, AP)、背腹轴(Dorsal-ventral, DV)和左右轴(Left-right, LR)发育成一个完整的个体,同时分化出各种组织和器官。由于每个物种的胚胎发育是适应各自不同生活史或生境的一个复杂过程,所以有必要对各类动物体轴形成机制进行广泛的比较研究。迄今人们关于动物体轴形成机制的认识主要来源于对线虫^[1]、果蝇^[2~4]、文昌鱼^[5]、斑马鱼^[6, 7]以及爪蟾^[8~10]和小鼠^[11]等模式动物的研究,在其他类群中还鲜有报道。另一方面,不同动物体轴形成机制又有所不同,而在分子和细胞水平上广泛比较各类动物早期的胚胎发育,有助于揭示胚轴形成机制中的共同点和不同点。近年来,人们发现各种信号通路诸如 TGF- β 、Wnt、Nodal、Retinoic acid、FGF、EGF 等传导路径广泛参与各类动物体轴极性的建立和胚轴的发育^[6, 11~15],而 Wnt 信号通路及其与胚轴形成机制的研究是其中的热点之一。

1 Wnt 信号通路的发现

最早对 Wnt 通路的了解源自于对致癌病毒和果蝇发育机制的研究。Nusse 等^[16]用小鼠乳头瘤病毒(Mouse mammary tumor virus, MMTV)诱导鼠产生乳腺癌后发现:MMTV 常常固定整合于宿主染色体的特定位置,激活该位点的基因,这一位点的基因因此被命名为 *Int1*,随后发现这一基因与果蝇胚胎发育基因 *wingless(wg)*同源,而 *wg* 基因突变将导致成年果蝇无翅,故将二者名称简并,并将该基因重新命名为 *wnt1*。此后人们一般将 *wnt* 基因编码产物所介导的信号通路统称为 Wnt 信号通路。

现已发现 Wnt 蛋白与细胞表面受体相互作用引发一系列的胞内应答反应,并且此信号通路几乎对所有动物的胚胎发育都至关重要。目前人们一般把 Wnt 通路至少划分为 3 个分支(图 1)^[17],包括:(1) 经典 Wnt 通路,又称 Wnt/ β -catenin 通路,此通路的主要成员包括:细胞外因子(Wnt)、跨膜受体(Frizzled)、胞质蛋白(β -catenin)以及核内转录因子(TCF)等一系列蛋白。当细胞外因子 Wnt 与 Frizzled(Frz)等受体结合后,通过一系列胞质蛋白的相互作用使 β -catenin 蛋白在胞质内累积,并进入核内与核转录因子 TCF 共同作用激活靶基因的转录;(2) Wnt/JNK (Jun N-terminal Kinase)信号通路与果蝇中最初发现的 PCP(Planar cell polarity)通路有很大的重叠^[18],都

涉及到 Rho 家族的小 G 蛋白(GTPase),包括 Rac、Cdc42、Rho 以及下游蛋白激酶(JNK 或 Rho 激酶)的激活,此条通路中的 Frizzled、Dishevelled 及其它蛋白通过不对称分布和极化的蛋白定位共同建立细胞极性,调控极性细胞的运动等;3) Wnt/ Ca^{2+} 信号通路首先在斑马鱼和爪蟾中发现^[19],可能通过 G 蛋白激活钙/钙调素依赖蛋白激酶 II(Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinases II, CaMK II)和蛋白激酶 C(Protein kinase C, PKC)导致细胞内 Ca^{2+} 释放而影响细胞黏连和基因表达。

在这 3 条信号通路中,经典的 Wnt/ β -catenin 信号路径是参与体轴发育众多信号系统中一条十分保守的信号通路。目前已发现从两胚层的海绵动物、刺胞动物的水螅和海葵到三胚层的线虫、果蝇直至哺乳动物的体轴决定和发育均与这条信号通路有关^[12, 15, 20, 21],其关键成员(Wnt、Fzd、SFRP、Axin、APC、GSK3、 β -catenin、Tcf 等)在不同动物类群中均具有一定的同源性,但它们的直系同源基因并未在比海绵动物更早期的领鞭毛虫(Choanoflagellate)和其它非后生动物的真核生物中发现,暗示此信号通路可能早在原始后生动物起源之前就存在了,很可能是最早参与体轴发育的信号路径之一。相比之下,在两侧对称动物中发现的另外两条信号通路 Wnt/JNK(或 PCP)和 Wnt/ Ca^{2+} 很可能是后来才形成的,因为参与这两条信号通路的关键直系同源基因并没有在海绵动物基因组中发现^[22],暗示这两条信号通路很可能是真后生动物和海绵动物分化之后才产生的,这也是与动物进化历程中体轴发育的复杂性和多样性增加相一致的。

2 *wnt* 基因家族的主要成员及其进化关系

wnt 基因家族编码产物为分泌型糖蛋白,氨基酸序列长度在 350~380 左右,含有 100 多个保守的氨基酸位点^[23]。*wnt1* 是 *wnt* 基因家族中第一个被发现的,在随后的研究中人们发现了更多的 *wnt* 成员,不同的 *wnt* 基因倾向于不同的信号路径,在胚胎发育和成体组织中的作用也不尽相同^[24, 25]。

如图 2 所示,脊椎动物 *wnt* 基因家族成员最多,例如斑马鱼(*Danio rerio*)、爪蟾(*Xenopus tropicalis*)、红原鸡(*Gallus gallus*)和人类(*Homo sapiens*)基因组中已发现的 *wnt* 成员分别至少有 27、24、20 和 19

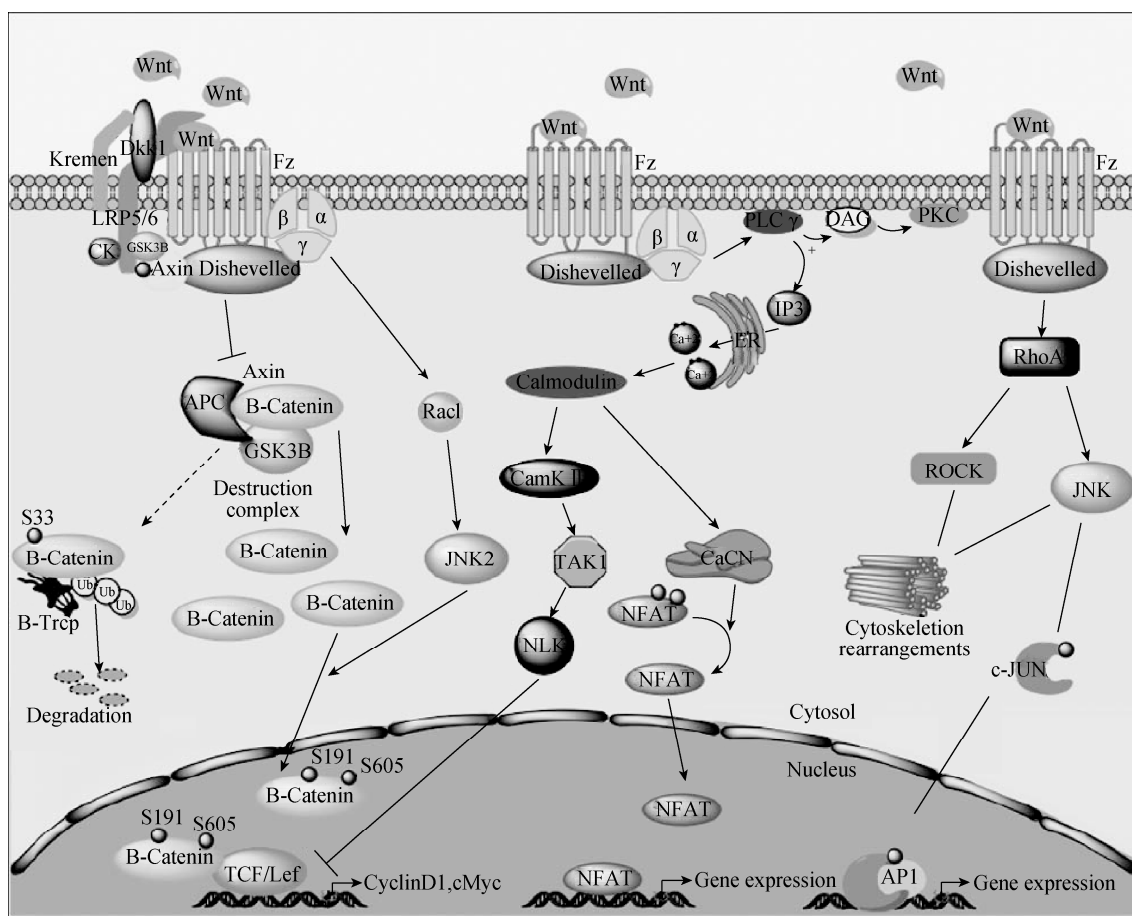


图 1 经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路(左侧)、非经典的 Wnt 信号通路即 Wnt/ Ca^{2+} (中间)和 Wnt/JNK 通路(右侧)^[17]

		Wnt1	Wnt2	Wnt3	Wnt4	Wnt5	Wnt6	Wnt7	Wnt8	Wnt9	Wnt10	Wnt11	Wnt16	WntA	Other	Total
Vertebrate	Hs	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	1	1	0	0	19
	Gg	1	2	2	1	2	1	2	2	2	2	2	1	0	0	20
	Xt	1	2	3	1	2	1	3	2	3	2	3	1	0	0	24
Deuterostomes	Dr	1	5	2	2	2	2	3	3	2	2	2	1	0	0	27
	Ci	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	10
	Bf	1	0	1	1	1	1	2	1	1	1	1	0	0	0	11
Bilateria	Sp	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	11
	Lg*	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	11
	Ct*	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	12
Eumetazoa	Hr*	1	1	0	1	2	1	1	0	0	1	3	2	0	0	13
	Ce	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	5
	Dm	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	7
Cnidarians	Tc	1	0	0	0	1	1	1	1	1 ^a	1	1	0	1	0	9
	Am	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	5
	Hm	1	1	1	0	1	0	1	1	0	3 ^b	1	1	0	0	11
	Nv	1	1	1	1	1	1	2	2	0	1	1	1	1	0	14
	Aq	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3

图 2 后生动物 *wnt* 基因亚家族成员的分布情况

Hs: *Homo sapiens* (人类), Gg: *Gallus gallus* (红原鸡), Xt: *Xenopus tropicalis* (爪蟾), Dr: *Danio rerio* (斑马鱼), Ci: *Ciona intestinalis* (海鞘), Bf: *Branchiostom floridae* (文昌鱼), Sp: *Strongylocentrotus purpuratus* (海胆), Lg: *Lottia gigantea* (青螺), Ct: *Capitella teleta* (小头虫), Hr: *Helobdella robusta* (水蛭), Ce: *Caenorhabditis elegans* (线虫), Dm: *Drosophila melanogaster* (果蝇), Tc: *Tribolium castaneum* (赤拟谷盗), Am: *Apis mellifera* (蜜蜂), Hm: *Hydra magnipapillata* (水螅), Nv: *Nematostella vectensis* (海葵), Aq: *Amphimedon queenslandica* (海绵), “*”指无基因组全序列, “a”指 *wnt9* 或称为 *wnt4/9* 基因, “b”指 *wnt10* 或称为 *wnt9/10* 基因。

个^[26], 在非脊椎后口动物中, 紫海胆(*Strongylocentrotus purpuratus*)、文昌鱼(*Branchiostom floridae*)和海鞘(*Ciona intestinalis*)基因组分别至少含有 11^[27]、11^[28-31]和 10 个^[32]。比较分析发现所有后口动物中除海鞘和紫海胆以外均丢失了 *wnta* 基因, 这种特异性基因丢失的现象仅在原索动物和棘皮动物中有过报道, 例如海鞘丢失 *wnt1*、*wnt8* 和 *wnt16*, 文昌鱼丢失 *wnt2* 和 *wnt16*, 紫海胆丢失 *wnt2* 和 *wnt11* 基因, 也就是说后口动物还保留了绝大多数 *wnt* 基因家族成员, 并且这些成员可能是后口动物体轴形成所必须的。在原口动物两大类群中, 冠轮动物(Lophotro-

chozoan)的青螺(*Lottia gigantean*)、小头虫(*Capitella teleta*)、水蛭(*Helobdella robusta*)基因组中分别至少含有 11、12、13 个 *wnt* 成员^[33], 而青螺和水蛭类均丢失了 *wnt8* 基因, 这暗示了 *wnt8* 亚家族成员在这两类动物中是近期各自丢失造成的。与冠轮动物相比, 蜕皮动物(Ecdysozoans)基因组中丢失的 *wnt* 成员较多, 例如线虫(*Caenorhabditis elegans*)、果蝇(*Drosophila melanogaster*)、赤拟谷盗(*Tribolium castaneum*)、蜜蜂(*Apis mellifera*)分别仅有 5^[34]、7、9、5 个 *wnt* 基因^[35]。在本文系统发生分析的 12 个亚家族成员中(图 3), 其中仅有 7 个和 3 个亚家族成员能分别在果

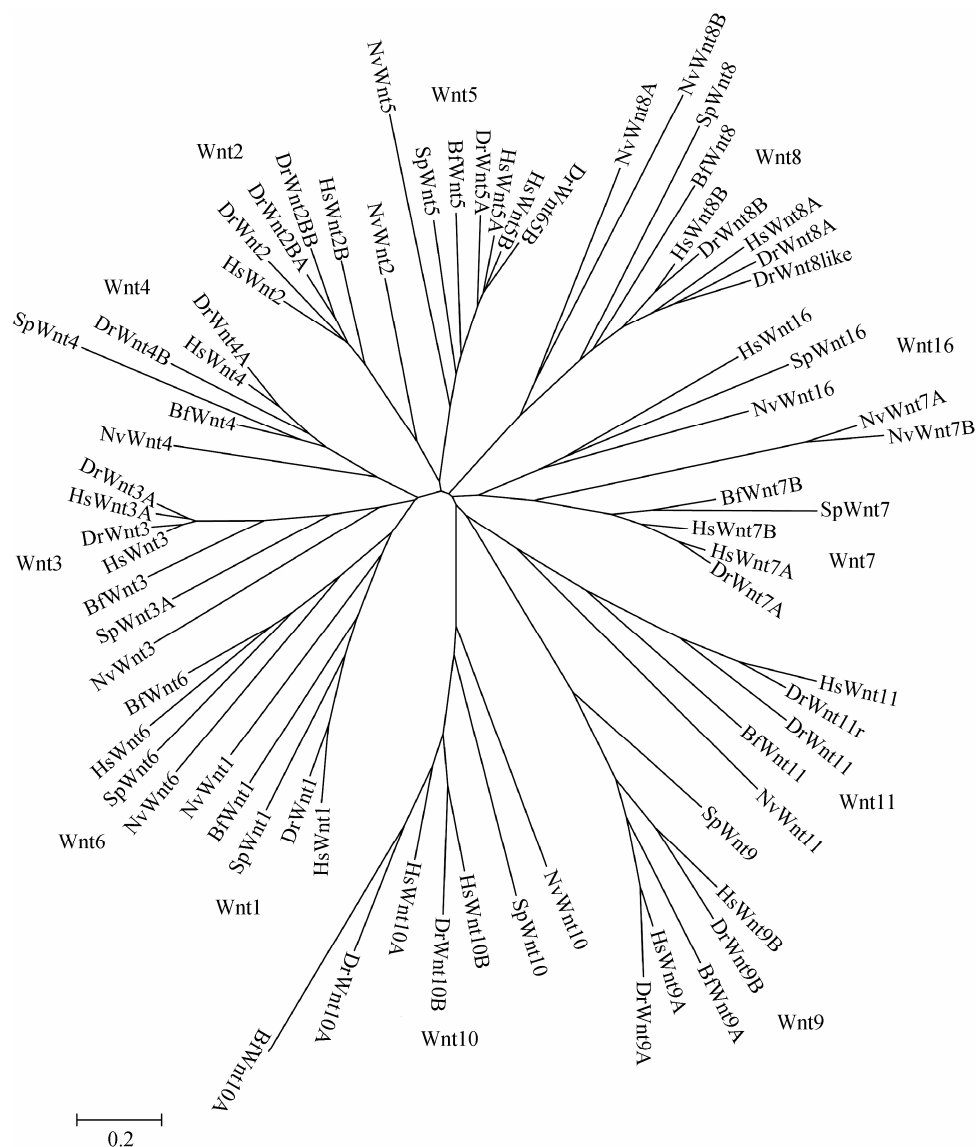


图 3 基于后生动物的海葵、海胆、文昌鱼、斑马鱼和人类等 5 个代表物种 *wnt* 基因氨基酸序列(*wnta* 除外)构建的 NJ 树 Bootstrap 值为重复 1 000 次的检验结果, 氨基酸替代模型选择泊松校正(Poisson correction), 位点间的替代速率选用 Gamma 修正($\gamma=1.0$), 详细物种信息和序列号见附表 1。

蝇和线虫中找到其对应的成员;在六足类昆虫赤拟谷盗中也未发现 *wnt2~4* 和 *wnt16*。原口动物除蜜蜂外,其它类群如软体动物、环节动物和螯肢动物的蜘蛛(*Achaearanea tepidariorum*)^[36]的基因组中均丢失了 *wnt3* 基因,说明原始的原口动物中存在 *wnt3*,但在大多数类群后期演化历程中又丢失了。在两胚层刺胞动物的海葵(*Nematostella vectensis*)和水螅(*Hydra magnipapillata*)基因组中分别至少含有 14^[37, 38]和 11 个^[38]*wnt* 基因家族成员;而在海绵动物(*Ampihimedon queenslandica*)中发现有 3 个成员(*wnta~c*)^[22]。由此可见,高等哺乳动物 *wnt* 基因家族成员并非最近分化出来的,因为在 12 个亚家族成员中分别至少有 11 和 9 个在海葵和水螅基因组中就出现了(图 3)。实际上,由于在海绵动物中已发现 *wnt* 基因家族成员,所以关于 *wnt* 基因家族的起源可以追溯到海绵动物和真后生动物的最近共同祖先,这就暗示了 *wnt* 基因在原始后生动物早期发育中就已获得,很可能在 6.5 亿年前即存在,比距今 5.3 亿年前的“寒武纪大爆发”至少要提前 1 亿多年^[37, 39],说明 *wnt* 基因在不同的动物类群中经历了漫长的独立演化历程。譬如 *wnt* 基因家族成员在从海绵动物到刺胞动物长期的演化历程中由于经历了复制和变异的积累,序列特征已经发生了很大的变化,使得海绵动物 3 个 *wnt* 基因不能归属于任一个亚家族成员^[21, 22],而一系列的 *wnt* 基因倍增事件可能早在两侧对称动物与刺胞动物最近共同祖先分化之前就发生了(图 2),并且其功能在不同物种中可能已经发生分化。例如刺胞动物的海葵具有放射状的发育体制,与脊椎动物或其它两侧对称动物体轴的形成明显不同,但是它们却共享来自 6 亿多年前的很多 *wnt* 基因家族成员(图 2, 图 3)。目前,人们还并没有在单细胞的真核生物中发现 *wnt* 基因,但是在从单细胞祖先过渡到多细胞动物多样性胚轴的形成当中,*wnt* 基因的出现很可能说明它们是体轴发育过程中最早扮演重要角色的基因家族成员之一。

此外,在注释较好的基因组中,人们还发现很多 *wnt* 基因簇是紧密连锁的^[26],例如果蝇的 *wnt1*、*wnt6* 和 *wnt10* 紧密联系在一起,均位于第 2 条染色体 27F 位置上,并且转录方向也保持一致^[35];而在人类基因组中,*wnt1* 与 *wnt10b*、*wnt6* 与 *wnt10a* 分别紧密连锁,但它们各自位于 12q13 和 2q35 两条不同

的染色体上^[40]。不仅如此,*wnt1-wnt6-wnt10* 和 *wnt9-wnt5-wnt7* 基因簇连锁现象在其它两侧对称动物中也有报道^[33],故此类基因簇可能代表了一类原始的基因簇,而它们是否与 *hox* 基因簇类似,共同受制于上下游基因的调控从而控制体轴发育还不得而知。

3 Wnt 信号与后口动物体轴形成

在经典的 Wnt/ β -catenin 信号通路中,分泌型 Wnt 蛋白结合 Frz 受体,导致由 GSK-3 β 、APC 和 Axin 蛋白组成的复合物对 β -catenin 的降解作用减弱,这样使得 β -catenin 得以积累并促使其进入核内与 Tcf/Lef 蛋白一起调控目的基因的转录^[17]。由于无水氯化锂(Lithium chloride)可以抑制 GSK-3 β 的活性,因此常用它来上调胞质内 β -catenin 的浓度,异位激活(Ectopically activate)那些缺少其它可用基因干扰(Genetic perturbation)方法来研究 β -catenin 的过表达对体轴发育的影响。其次,胞外分泌型因子包括 Frizzled-related 蛋白家族成员(sFRPs),它们均含有 Cys 区域,但缺少跨膜区,因此能在细胞外结合 Wnt 配体,抑制 Wnt 信号传导^[17];Dickkopf-like 蛋白(Dkk)是在组织者表达的分泌型蛋白,能抑制合子型 *wnt* 基因以促进前端头部结构的形成;Frzb 和 Cerberus 是分别在组织者和前端中内胚层(Mesendoderm)表达的分泌型因子,可以直接结合 Wnt 配体抑制下游的信号传导,从而间接促进了前背部(Dorsoanterior)的发育并抑制后端躯干和尾部的发育^[6, 12]。可以说 Wnt 信号作为一个网络通路,每个成员在生物体内都是整体地发挥作用,但是由于研究的局限性,目前关于 Wnt 信号通路与后口动物体轴发育的研究主要集中在部分 *wnt* 基因家族成员(例如 *wnt3*、*wnt8* 和 *wnt11*)以及它们的抑制因子和 β -catenin 等少数成员中^[41, 42]。

3.1 海胆

棘皮动物体轴发育以海胆为最典型,由于海胆缺少可辨认的头尾轴,使得我们很难确定此类动物 Wnt 信号的方向性,所以关于海胆轴向的 Wnt 信号相关基因及其拮抗基因研究相对较少,但海胆在早期胚胎发育中具有明显的动-植物极方向。有报道称紫海胆(*Strongylocentrotus purpuratus*)中的 *wnt8* 和 β -catenin 在 16 细胞期靠近植物极的小分裂球

(Micromeres)表达,并且一直持续到60细胞期,揭示植物极的 *wnt8* 调控中、内胚层原肠的形成和分化^[43]。外胚层是从海胆的动物极方向产生的,内胚层和中胚层从植物极方向产生的,若 Wnt 信号被抑制将阻止中、内胚层的形成。此外,研究揭示 β -catenin 同样控制海胆动-植物极轴向的极性^[44],并在植物极发挥作用^[45],而 β -catenin 的过表达将导致植物极化的胚胎^[44-46]。实际上, β -catenin 蛋白在早期动、植物极轴向极化方面的作用在其它很多动物中均有报道,例如在水螅和海葵中, β -catenin 蛋白主要定位在动物极,而在大多数两侧对称动物中则发生了颠倒, β -catenin 蛋白主要位于植物极^[12,47,48]。

3.2 文昌鱼

头索动物文昌鱼位于脊索动物门的基部^[49]。目前已发现文昌鱼至少含有11个 *wnt* 基因(图2)^[28-31],其中8个基因(*wnt1*、*wnt3*~6、*wnt7b*、*wnt8*和*wnt11*)均在胚胎发育早期的体轴后端表达^[41]。此外,不同的 *wnt* 基因在不同时期表达的区域又略有差别,例如 *wnt3* 和 *wnt11* 在原肠晚期体轴后端的中内胚层和外胚层表达;而 *wnt8*(文昌鱼所有 *wnt* 基因中表达的第一个合子型基因)在原肠开始形成的阶段在整个植物极板(Vegetal plate)表达,此后仅局限在外胚层/中内胚层的边缘区域表达,到原肠胚中期,*wnt8* 背部表达量的减弱可能与此时背腹轴的形成有关^[5]。在对文昌鱼组织者基因进化分析中也发现:*wnt* 基因的拮抗物,诸如 *dkk1/2/4*、*dkk3*、*sfrp2-like* 和 *sfrp4* 在前端表达,而 *wnt* 基因本身在后端表达,形成前低后高的 Wnt 信号浓度梯度,最终确定胚胎发育的两个末端区域,即前后轴形成^[5,50]。

关于 β -catenin 基因在文昌鱼体轴形成方面的功能,实验证实晚囊胚期以后用 Li^+ 处理文昌鱼胚胎,对文昌鱼 β -catenin 过激活(Over activation),明显引起神经板(Neural plate)的丢失和体轴发育的后部化(Posteriorization),而在晚囊胚期以前用 Li^+ 处理胚胎并未引起体轴发育的明显变化^[51]。这些均说明在脊索动物早期的胚胎发育中, β -catenin 和 *wnt* 基因共同作用,极化最初体轴的形成。

3.3 斑马鱼

经典的 Wnt 信号通路在斑马鱼后部(Posterior)和腹部(Ventral)命运的分化方面发挥重要作用^[6]。目

前有关斑马鱼前后轴发育相关的 *wnt* 基因研究主要集中在 *wnt3* 和 *wnt8* 上,已有报道称 *wnt8* 基因参与到斑马鱼腹部和体轴后端发育^[52,53]。在原肠形成过程中,在腹部两侧边缘检测到 *wnt8* 以及 Wnt/ β -catenin 应答元件的强烈表达活性。若敲除或 morpholino 抑制 *wnt8* 基因的 ORF(Open reading frame)即导致后腹部(Ventro-posterior)结构严重丢失,同时引起背部命运的扩张^[53],若同时下调 *wnt3a* 和 *wnt8* 活性致使前背部命运的剧烈扩张和体轴后部结构的缺失^[54]。如果在 *headless* 突变体(缺少 Tcf3 功能)的斑马鱼中过表达 *wnt* 会导致前端发育的缺陷,即缺少眼睛、前脑和中脑^[55],并且抑制 *wnt* 基因会引起头部的增大,导致后端发育缺陷,不能维持尾牙的生长及后端中胚层的形成^[54, 56,57]。斑马鱼 *wnt11* 突变体在原肠形成时不能进行正常的形态发生运动(Morphogenetic movements),但是能形成正常的背腹轴^[58]。已报道的研究均发现 *wnt* 基因主要在斑马鱼早期原肠胚、尾牙期和体节期的后端表达,而 *wnt* 基因的抑制物(*sfrps*、*cerberus*、*wif*等)从尾牙期开始在前端神经外胚层表达^[6,53, 54]。斑马鱼 *wnt* 拮抗物基因 *dkk1* 是母源性 β -catenin 的早期靶基因,它在原肠形成期间的背部边缘(Dorsal margin)、卵黄合胞层(Yolk syncytial layer)表达,并在脊索前板(Prechordal plate)中拮抗经典 Wnt/ β -catenin 的腹部化和背部化命运^[59,60]。

与爪蟾类似,斑马鱼的 β -catenin 也是最为熟知的母源性背部决定因子,在中囊胚转换(Mid-blastula transition)后不久, β -catenin 还激活一系列合子型基因的表达,并引发一系列信号传递,其中包括 *bozozok* (又称 *aharma* 和 *nieuwkoid*)、*chordin*、*dkk1*、*squint*(*sqt*)和 FGF 信号,这些合子型基因大部分都有抑制腹部化因子的活性^[6]。其次,母源性的 β -catenin 在斑马鱼背腹轴形成中也发挥重要作用^[6],它在斑马鱼胚胎背部边缘(Dorsal margin)卵裂球(Blastomeres)的核内积累^[61]。 β -catenin 不对称核定位(Nuclear localization)是背腹轴形成早期的一个标志,尽管最初几次的卵裂中并未观察到 β -catenin 蛋白不对称分布,但有报道揭示背腹轴不对称现象可能在两细胞胚胎时就产生了。与爪蟾的胚胎类似, β -catenin 过表达也会导致斑马鱼第二体轴的形成^[62]。此外, β -catenin 抑制物过表达会降低背部基因的表达,产生腹部化的胚胎^[63],这更明确了它在背部形成中的作用;同

时母源性 *ichabod* 和 *tokkaebi* 基因能破坏 β -catenin 的核定位, 同样导致腹部化(Ventralized)的胚胎以及前后轴结构的缺失等^[64,65]。

3.4 爪蟾

在爪蟾胚胎中, 原肠运动是一个中胚层和内胚层内陷、外胚层外包的过程, 结果导致原肠胚初期呈三层水平排列的胚层内卷, 并且由外到内依次为外、中、内胚层排列的管状体腔, 胚胎在此过程中显示出前后轴向的结构差异。在对爪蟾神经外胚层的研究得出: Wnt/ β -catenin 信号活性梯度可能作为转换生长原(Transforming morphogen)形成爪蟾的中枢神经系统, 而且 Wnt 信号的增强能促进神经外胚层细胞向后端分化^[12], 其中 *wnt8* 是参与爪蟾中胚层腹部两侧形成的一个主要的合子型配体, 抑制 *wnt8* 基因表达会引起前背部结构的扩展, 包括前端头部增大, 而尾部和躯干部将会减小。此外, 有报道称爪蟾母源性基因 *wnt11* 不对称分布会引起背部卵裂球中 β -catenin 的积累^[66], 所以母源性基因 *wnt11* 在爪蟾胚层的特化(Germ layer specification)、背腹轴的形成和会聚延伸(Convergence & extension)方面发挥重要作用^[10]。如原肠晚期, *wnt* 基因在体轴后端发挥作用, 但其抑制剂在前端产生, 核 β -catenin 和 Tcf-reporter 共同作用导致 Wnt 蛋白形成从后向前的浓度梯度, 位于该梯度域内的细胞可能依据 Wnt 信号的浓度梯度获得前后轴身份的识别^[67,68]。

除了 *wnt* 基因以外, 母源性 β -catenin 在爪蟾施佩曼组织者的形成中同样发挥重要作用。受精以后, 皮质旋转(Cortical rotation)促进胚胎 Nieuwkoop 中心的形成, 并引起 Wnt 信号通路 β -catenin 蛋白定位到精子入口处相反一侧, 也就是胚胎背侧的细胞核内^[61,69], β -catenin 在这个区域促进背部组织者的形成。因此, 原肠期之前任何干扰 β -catenin 基因的实验均会引起与组织者活性改变相关的缺陷, 这种基因干扰的结果会对背腹轴形成产生影响, 如早期对 β -catenin 的抑制作用最终会破坏背部组织的形成^[70]。中囊胚转换之后, 也就是在合子型基因开始表达的时候, 经典信号通路中的 β -catenin 在前后轴模式形成中的作用更加显著, 所有破坏 β -catenin 活性的实验均会影响爪蟾前后轴和背腹轴的发育。

3.5 小鼠

Wnt/ β -catenin 信号在小鼠最初胚轴的产生和模式形成中发挥多种功能, 前端内脏内胚层(Visceral endoderm)(交配后 5.5 天形成)预示着未来体轴发育的前端; 原条(Primitive streak)(交配后 6.5 天开始形成)是原肠开始形成的位点并指示着未来体轴后端的极性^[12, 71]。*wnt* 基因的抑制物 *dkk1* 基因主要在前端表达^[72], 而 *wnt3*、 β -catenin 和 TCF 应答启动子在胚胎后端表达^[73,74]。*wnt3a* 缺失的小鼠胚胎表型为体节和后端身体结构的减少或丢失^[75], 同样, *wnt3* 和 β -catenin 敲除的小鼠不能形成原条^[73,76], 即不能形成胚胎发育的后端区域, 而敲除 *wnt* 抑制物 *dkk1* 基因则导致前端的缺失^[77]。

4 展望

总之, Wnt/ β -catenin 信号通路是参与后口动物体轴发育的关键信号路径之一, 在动物发育早期就参与体轴最初的形成, 紧接着在原肠期控制体轴后腹部的生长。棘皮动物、头索动物和脊椎动物代表物种的比较研究结果均表明后口动物体轴发育后端 Wnt 信号具有保守性, 而动物胚胎发生过程中一旦缺失 Wnt 信号, 后腹部结构的发育就有严重缺陷, 仅形成头部和躯干前部。体轴后端 Wnt 信号和前端 Wnt 信号的抑制基因共同作用形成的浓度梯度可能是调节大多数后口动物前后轴形成的一个普遍现象, 不过这一结论仅是基于对有限的几种模式动物的研究结果, 还有待于其它更多类群的研究进一步验证。随着基因组测序技术的飞速发展以及基因功能研究体系的建立(诸如 Morpholinos、RNAi 等)和转基因技术的广泛应用, 今后人们将会对更多物种的体轴发育进行深入、全面的研究。必须指出的是, 动物体轴发育是受多条信号通路协同控制的复杂网络调控过程。实际上, 作为各类信号调控网络之一的 Wnt 信号能够依据不同的细胞内环境调控一系列基因的活性, 它一旦被激活, 具体有多少靶基因参与两侧对称动物体轴发育调控, 以及这些基因在不同类群中的作用是否具有时空保守性还不十分清楚, 所以说进一步深入探讨 Wnt 信号及其与其它信号通路在控制体轴发育方面的协同作用将是今后研究的着重点。我们相信随着对各类动物胚轴发育相关基

因的功能研究, 以及体轴发育数据的逐渐积累, 通过生物信息学方法构建体轴发育信号通路(TGF- β 、Wnt、Nodal、Retinoic acid、FGF、EGF 等)的 GRN (Gene regulatory networks)有望进一步阐明动物体轴形成的分子机制。

附录: 附表 1 见文章电子版(www.Chinagene.cn)。

参考文献(References):

- [1] Bowerman B. Maternal control of pattern formation in early *Caenorhabditis elegans* embryos. *Curr Top Dev Biol*, 1998, 39: 73–117.
- [2] Biemar F, Nix DA, Piel J, Peterson B, Ronshaugen M, Sementchenko V, Bell I, Manak JR, Levine MS. Comprehensive identification of *Drosophila* dorsal-ventral patterning genes using a whole-genome tiling array. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(34): 12763–12768.
- [3] Morisalo D, Anderson KV. Signaling pathways that establish the dorsal-ventral pattern of the *Drosophila* embryo. *Annu Rev Genet*, 1995, 29(1): 371–399.
- [4] Ochoa-Espinosa A, Yu DY, Tsirigos A, Struffi P, Small S. Anterior-posterior positional information in the absence of a strong Bicoid gradient. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(10): 3823–3828.
- [5] Yu JK, Satou Y, Holland ND, Shin-I T, Kohara Y, Satoh N, Bronner-Fraser M, Holland LZ. Axial patterning in cephalochordates and the evolution of the organizer. *Nature*, 2007, 445(7128): 613–617.
- [6] Schier AF, Talbot WS. Molecular genetics of axis formation in zebrafish. *Annu Rev Genet*, 2005, 39(1): 561–613.
- [7] Lindeman RE, Pelegri F. Vertebrate maternal-effect genes: Insights into fertilization, early cleavage divisions, and germ cell determinant localization from studies in the zebrafish. *Mol Reprod Dev*, 2010, 77(4): 299–313.
- [8] Heasman J. Patterning the *Xenopus* blastula. *Development*, 1997, 124(21): 4179–4191.
- [9] Vonica A, Gumbiner BM. Zygotic Wnt activity is required for *Brachyury* expression in the early *Xenopus laevis* embryo. *Dev Biol*, 2002, 250(1): 112–127.
- [10] White JA, Heasman J. Maternal control of pattern formation in *Xenopus laevis*. *J Exp Zool Part B: Mol Dev Evol*, 2008, 310B(1): 73–84.
- [11] Robertson EJ, Norris DP, Brennan J, Bikoff EK. Control of early anterior-posterior patterning in the mouse embryo by TGF- β signalling. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2003, 358(1436): 1351–1357.
- [12] Petersen CP, Reddien PW. Wnt signaling and the polarity of the primary body axis. *Cell*, 2009, 139(6): 1056–1068.
- [13] Schubert M, Yu JK, Holland ND, Escriva H, Laudet V, Holland LZ. Retinoic acid signaling acts via Hox1 to establish the posterior limit of the pharynx in the chordate amphioxus. *Development*, 2005, 132(1): 61–73.
- [14] Lynch JA, Peel AD, Drechsler A, Averof M, Roth S. EGF signaling and the origin of axial polarity among the insects. *Curr Biol*, 2010, 20(11): 1042–1047.
- [15] Martin BL, Kimelman D. Wnt signaling and the evolution of embryonic posterior development. *Curr Biol*, 2009, 19(5): R215–R219.
- [16] 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. *Cell*, 1982, 31(1): 99–109.
- [17] Rao TP, Kühl M. An updated overview on Wnt signaling pathways: A prelude for more. *Circ Res*, 2010, 106(12): 1798–1806.
- [18] Simons M, Mlodzik M. Planar cell polarity signaling: From fly development to human disease. *Annu Rev Genet*, 2008, 42(1): 517–540.
- [19] Kühl M. Non-canonical Wnt signaling in *Xenopus*: regulation of axis formation and gastrulation. *Semin Cell Dev Biol*, 2002, 13(3): 243–249.
- [20] Manuel M. Early evolution of symmetry and polarity in metazoan body plans. *C R Biol*, 2009, 332(2–3): 184–209.
- [21] Adamska M, Degnan SM, Green KM, Adamski M, Craigie A, Larroux C, Degnan BM. Wnt and TGF- β expression in the sponge *Amphimedon queenslandica* and the origin of metazoan embryonic patterning. *PLoS ONE*, 2007, 2(10): e1031.
- [22] Adamska M, Larroux C, Adamski M, Green K, Lovas E, Koop D, Richards GS, Zwafink C, Degnan BM. Structure and expression of conserved Wnt pathway components in the demosponge *Amphimedon queenslandica*. *Evol Dev*, 2010, 12(5): 494–518.
- [23] Nusse R, Varmus HE. *Wnt* genes. *Cell*, 1992, 69(7): 1073–1087.
- [24] Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: Multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J Biol Chem*, 2006, 281(32): 22429–22433.
- [25] Kikuchi A, Yamamoto H, Sato A. Selective activation mechanisms of Wnt signaling pathways. *Trends Cell Biol*, 2009, 19(3): 119–129.
- [26] Garriock RJ, Warkman AS, Meadows SM, D'Agostino S,

- Krieg PA. Census of vertebrate Wnt genes: Isolation and developmental expression of *Xenopus* Wnt2, Wnt3, Wnt9a, Wnt9b, Wnt10a, and Wnt16. *Dev Dynam*, 2007, 236(5): 1249–1258.
- [27] Croce JC, Wu SY, Byrum C, Xu RH, Duloquin L, Wikramanayake AH, Gache C, McClay DR. A genome-wide survey of the evolutionarily conserved Wnt pathways in the sea urchin *Strongylocentrotus purpuratus*. *Dev Biol*, 2006, 300(1): 121–131.
- [28] Schubert M, Holland LZ, Holland ND, Jacobs DK. A phylogenetic tree of the *Wnt* genes based on all available full-length sequences, including five from the cephalochordate amphioxus. *Mol Biol Evol*, 2000, 17(12): 1896–1903.
- [29] Schubert M, Holland LZ, Holland ND. Characterization of two amphioxus *Wnt* genes (*AmphiWnt4* and *AmphiWnt7b*) with early expression in the developing central nervous system. *Dev Dynam*, 2000, 217(2): 205–215.
- [30] Schubert M, Holland LZ, Stokes MD, Holland ND. Three amphioxus *Wnt* genes (*AmphiWnt3*, *AmphiWnt5*, and *AmphiWnt6*) associated with the tail bud: the evolution of somitogenesis in chordates. *Dev Biol*, 2001, 240(1): 262–273.
- [31] Putnam NH, Butts T, Ferrier DE, Furlong RF, Hellsten U, Kawashima T, Robinson-Rechavi M, Shoguchi E, Terry A, Yu JK, Benito-Gutiérrez EL, Dubchak I, Garcia-Fernández J, Gibson-Brown JJ, Grigoriev IV, Horton AC, de Jong PJ, Jurka J, Kapitonov VV, Kohara Y, Kuroki Y, Lindquist E, Lucas S, Osoegawa K, Pennacchio LA, Salamov AA, Satou Y, Sauka-Spengler T, Schmutz J, Shin-I T, Toyoda A, Bronner-Fraser M, Fujiyama A, Holland LZ, Holland PW, Satoh N, Rokhsar DS. The amphioxus genome and the evolution of the chordate karyotype. *Nature*, 2008, 453(7198): 1064–1071.
- [32] Hino K, Satou Y, Yagi K, Satoh N. A genomewide survey of developmentally relevant genes in *Ciona intestinalis*. VI. Genes for Wnt, TGF β , Hedgehog and JAK/STAT signaling pathways. *Dev Genes Evol*, 2003, 213(5-6): 264–272.
- [33] Cho SJ, Vallès Y, Giani VC Jr, Seaver EC, Weisblat DA. Evolutionary dynamics of the *Wnt* gene family: A lophotrochozoan perspective. *Mol Biol Evol*, 2010, 27(7): 1645–1658.
- [34] Van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development*, 2009, 136(19): 3205–3214.
- [35] Bolognesi R, Beermann A, Farzana L, Wittkopp N, Lutz R, Balavoine G, Brown SJ, Schröder R. *Tribolium* Wnts: evidence for a larger repertoire in insects with overlapping expression patterns that suggest multiple redundant functions in embryogenesis. *Dev Genes Evol*, 2008, 218(3-4): 193–202.
- [36] McGregor AP, Pechmann M, Schwager EE, Feitosa NM, Kruck S, Aranda M, Damen WGM. *Wnt8* is required for growth-zone establishment and development of opisthosomal segments in a spider. *Curr Biol*, 2008, 18(20): 1619–1623.
- [37] Kusserow A, Pang K, Sturm C, Hroudá M, Lentfer J, Schmidt HA, Technau U, von Haeseler A, Hobmayer B, Martindale MQ, Holstein TW. Unexpected complexity of the *Wnt* gene family in a sea anemone. *Nature*, 2005, 433(7022): 156–160.
- [38] Lengfeld T, Watanabe H, Simakov O, Lindgens D, Gee L, Law L, Schmidt HA, Özbek S, Bode H, Holstein TW. Multiple Wnts are involved in *Hydra* organizer formation and regeneration. *Dev Biol*, 2009, 330(1): 186–199.
- [39] Peterson KJ, Lyons JB, Nowak KS, Takacs CM, Wargo MJ, McPeck MA. Estimating metazoan divergence times with a molecular clock. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(17): 6536–6541.
- [40] Nusse R. An ancient cluster of Wnt paralogues. *Trends Genet*, 2001, 17(8): 443–443.
- [41] Holland LZ. Heads or tails? Amphioxus and the evolution of anterior-posterior patterning in deuterostomes. *Dev Biol*, 2002, 241(2): 209–228.
- [42] Niehrs C. Regionally specific induction by the Spemann-Mangold organizer. *Nat Rev Genet*, 2004, 5(6): 425–434.
- [43] Wikramanayake AH, Peterson R, Chen J, Huang L, Bince JM, McClay DR, Klein WH. Nuclear β -catenin-dependent Wnt8 signaling in vegetal cells of the early sea urchin embryo regulates gastrulation and differentiation of endoderm and mesodermal cell lineages. *Genesis*, 2004, 39(3): 194–205.
- [44] Wikramanayake AH, Huang L, Klein WH. β -catenin is essential for patterning the maternally specified animal-vegetal axis in the sea urchin embryo. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(16): 9343–9348.
- [45] Logan CY, Miller JR, Ferkowicz MJ, McClay DR. Nuclear β -catenin is required to specify vegetal cell fates in the sea urchin embryo. *Development*, 1999, 126(2): 345–357.
- [46] Angerer LM, Angerer RC. Animal-vegetal axis patterning mechanisms in the early sea urchin embryo. *Dev Biol*, 2000, 218(1): 1–12.
- [47] Miyawaki K, Yamamoto M, Saito K, Saito S, Kobayashi N, Matsuda S. Nuclear localization of β -catenin in vegetal pole cells during early embryogenesis of the starfish *Asterina pectinifera*. *Dev Growth Differ*, 2003, 45(2): 121–128.
- [48] Imai K, Takada N, Satoh N, Satou Y. β -catenin mediates the specification of endoderm cells in ascidian embryos. *Development*, 2000, 127(14): 3009–3020.
- [49] Delsuc F, Brinkmann H, Chourrout D, Philippe H. Tunicates

- and not cephalochordates are the closest living relatives of vertebrates. *Nature*, 2006, 439(7079): 965–968.
- [50] Onai T, Lin HC, Schubert M, Koop D, Osborne PW, Alvarez S, Alvarez R, Holland ND, Holland LZ. Retinoic acid and Wnt/ β -catenin have complementary roles in anterior/posterior patterning embryos of the basal chordate amphioxus. *Dev Biol*, 2009, 332(2): 223–233.
- [51] Holland LZ, Panfilio KA, Chastain R, Schubert M, Holland ND. Nuclear β -catenin promotes non-neural ectoderm and posterior cell fates in amphioxus embryos. *Dev Dynam*, 2005, 233(4): 1430–1443.
- [52] Erter CE, Wilm TP, Basler N, Wright CVE, Solnica-Krezel L. Wnt8 is required in lateral mesendodermal precursors for neural posteriorization in vivo. *Development*, 2001, 128(18): 3571–3583.
- [53] Lekven AC, Thorpe CJ, Waxman JS, Moon RT. Zebrafish *wnt8* encodes two wnt8 proteins on a bicistronic transcript and is required for mesoderm and neurectoderm patterning. *Dev Cell*, 2001, 1(1): 103–114.
- [54] Shimizu T, Bae YK, Muraoka O, Hibi M. Interaction of Wnt and *caudal*-related genes in zebrafish posterior body formation. *Dev Biol*, 2005, 279(1): 125–141.
- [55] Kim CH, Oda T, Itoh M, Jiang D, Artinger KB, Chandrasekharappa SC, Driever W, Chitnis AB. Repressor activity of Headless/Tcf3 is essential for vertebrate head formation. *Nature*, 2000, 407(6806): 913–916.
- [56] Thorpe CJ, Weidinger G, Moon RT. Wnt/ β -catenin regulation of the Sp1-related transcription factor sp51 promotes tail development in zebrafish. *Development*, 2005, 132(8): 1763–1772.
- [57] Rhinn M, Lun K, Luz M, Werner M, Brand M. Positioning of the midbrain-hindbrain boundary organizer through global posteriorization of the neuroectoderm mediated by Wnt8 signaling. *Development*, 2005, 132(6): 1261–1272.
- [58] Heisenberg CP, Tada M, Rauch GJ, Saúde L, Concha ML, Geisler R, Stemple DL, Smith JC, Wilson SW. Silberblick/Wnt11 mediates convergent extension movements during zebrafish gastrulation. *Nature*, 2000, 405(6782): 76–81.
- [59] Hashimoto H, Itoh M, Yamanaka Y, Yamashita S, Shimizu T, Solnica-Krezel L, Hibi M, Hirano T. Zebrafish *Dkk1* functions in forebrain specification and axial mesendoderm formation. *Dev Biol*, 2000, 217(1): 138–152.
- [60] Shinya M, Eschbach C, Clark M, Lehrach H, Furutani-Seiki M. Zebrafish *Dkk1*, induced by the pre-MBT Wnt signaling, is secreted from the prechordal plate and patterns the anterior neural plate. *Mech Dev*, 2000, 98(1–2): 3–17.
- [61] Schneider S, Steinbeisser H, Warga RM, Hausen P. β -catenin translocation into nuclei demarcates the dorsalizing centers in frog and fish embryos. *Mech Dev*, 1996, 57(2): 191–198.
- [62] Kelly GM, Erezylmaz DF, Moon RT. Induction of a secondary embryonic axis in zebrafish occurs following the over-expression of β -catenin. *Mech Dev*, 1995, 53(2): 261–273.
- [63] Pelegri F, Maischein HM. Function of zebrafish β -catenin and TCF-3 in dorsoventral patterning. *Mech Dev*, 1998, 77(1): 63–74.
- [64] Kelly C, Chin AJ, Leatherman JL, Kozlowski DJ, Weinberg ES. Maternally controlled β -catenin-mediated signaling is required for organizer formation in the zebrafish. *Development*, 2000, 127(18): 3899–3911.
- [65] Nojima H, Shimizu T, Kim CH, Yabe T, Bae YK, Muraoka O, Hirata T, Chitnis A, Hirano T, Hibi M. Genetic evidence for involvement of maternally derived Wnt canonical signaling in dorsal determination in zebrafish. *Mech Dev*, 2004, 121(4): 371–386.
- [66] Tao QH, Yokota C, Puck H, Kofron M, Birsoy B, Yan D, Asashima M, Wylie CC, Lin XH, Heasman J. Maternal Wnt11 activates the canonical Wnt signaling pathway required for axis formation in *Xenopus* embryos. *Cell*, 2005, 120(6): 857–871.
- [67] Kiecker C, Niehrs C. A morphogen gradient of Wnt/ β -catenin signaling regulates anteroposterior neural patterning in *Xenopus*. *Development*, 2001, 128(21): 4189–4201.
- [68] Schohl A, Fagotto F. β -catenin, MAPK and Smad signaling during early *Xenopus* development. *Development*, 2002, 129(1): 37–52.
- [69] Larabell CA, Torres M, Rowning BA, Yost C, Miller JR, Wu M, Kimelman D, Moon RT. Establishment of the dorso-ventral axis in *Xenopus* embryos is presaged by early asymmetries in β -catenin that are modulated by the Wnt signaling pathway. *J Cell Biol*, 1997, 136(5): 1123–1136.
- [70] Heasman J, Crawford A, Goldstone K, Garner-Hamrick P, Gumbiner B, McCrea P, Kintner C, Noro CY, Wylie C. Overexpression of cadherins and underexpression of β -catenin inhibit dorsal mesoderm induction in early *Xenopus* embryos. *Cell*, 1994, 79(5): 791–803.
- [71] Marikawa Y. Wnt/ β -catenin signaling and body plan formation in mouse embryos. *Semin Cell Dev Biol*, 2006, 17(2): 175–184.
- [72] Glinka A, Wu W, Delius H, Monaghan AP, Blumenstock C, Niehrs C. Dickkopf-1 is a member of a new family of secreted proteins and functions in head induction. *Nature*, 1998, 391(6665): 357–362.
- [73] Liu P, Wakamiya M, Shea MJ, Albrecht U, Behringer RR, Bradley A. Requirement for *Wnt3* in vertebrate axis formation. *Nat Genet*, 1999, 22(4): 361–365.
- [74] Mohamed OA, Clarke HJ, Dufort D. β -catenin signaling marks the prospective site of primitive streak formation in the mouse embryo. *Dev Dynam*, 2004, 231(2): 416–424.
- [75] Takada S, Stark KL, Shea MJ, Vassileva G, McMahon JA,

- McMahon AP. Wnt-3a regulates somite and tailbud formation in the mouse embryo. *Gene Dev*, 1994, 8(2): 174–189.
- [76] Huelsken J, Vogel R, Brinkmann V, Erdmann B, Birchmeier C, Birchmeier W. Requirement for β -catenin in anterior-posterior axis formation in mice. *J Cell Biol*, 2000, 148(3): 567–578.
- [77] Mukhopadhyay M, Shtrom S, Rodriguez-Esteban C, Chen L, Tsukui T, Gomer L, Dorward DW, Glinka A, Grinberg A, Huang SP, Niehrs C, Belmonte JCI, Westphal H. *Dickkopf1* is required for embryonic head induction and limb morphogenesis in the mouse. *Dev Cell*, 2001, 1(3): 423–434.

• 科学新闻 •

人类进入个体化医疗时代——全基因组测序支持治愈美国双胞胎多巴反应性肌张力障碍

2011年6月15日,美国贝勒人类基因组测序中心和有关机构联合发布一份报告称,贝勒大学医学院的研究人员及来自圣地亚哥和密歇根大学安娜堡分校的专家通过对一对双胞胎及其家人进行全基因组测序和对比分析,找到了引起这对患有多巴反应性肌张力障碍(Dopa-Responsive Dystonia)疾病的突变基因,使医生能够对病症进行针对性治疗,并取得了显著的效果。

脑瘫还是怪病?一波三折

1996年,Beery夫妇生下了双胞胎男孩Noah和女孩Alexis。然而,这对双胞胎在两岁的时候被诊断为脑瘫。在治疗和护理之下,病情得到了控制。然而,在5岁半的时候,他们的病情开始恶化。医生最终诊断出Alexis和Noah患的是多巴反应性肌张力障碍(Dopa-Responsive Dystonia),并给他们用了小剂量的左旋多巴(治疗多巴反应性肌张力障碍的药物),病症得到了缓解。18个月前,Alexis开始出现严重的呼吸问题,Noah的情况也令人担忧。他们重新开始接受各种检查,然而,这次没有人能给出答案。

全基因组测序支持实现个体化医疗

这时候,孩子的爸爸——Life Technologies公司的首席信息官提出了全基因组测序的想法。Life Technologies是一家研发和制造下一代测序新方法和科研设备的公司。贝勒医学院人类基因组测序中心主任Richard Gibbs博士和研究小组的成员利用Life Technologies公司的测序设备SOLiD4系统对双胞胎和他们的哥哥、父母的基因组进行了测序和研究,最终发现了双胞胎致病的罪魁祸首——突变基因墨蝶呤还原酶(SPR)。当SPR发生变异时,它破坏了产生多巴胺以及其他两种神经递质——五羟色胺和去甲肾上腺素的细胞途径。据此,医生建议增加补充小剂量五羟色胺药物。加入新疗法一个月后,孩子们的情况得到了很大的改善。Alexis和Noah能够像正常的孩子一样边哼着歌边弹钢琴,或者郊游爬山了,Beery一家又变成了一个正常的家庭。

就在Beery一家向痛苦的日子告别的时候,人类个体化医疗的时代已经来临。Beery的病例对研究人类遗传学起了很重要的作用,因为基因组测序使人们能够更好地了解人只有突变基因的一个副本时会生什么病。

个体化医疗在大步走向中国

在2011年4月19日举行的“对话生命”--Life Technologies大中华区总裁媒体见面会上,“个体化医疗”成为本次会议的热点话题。Life Technologies大中华区总裁Siddhartha Kadia博士说,如今基因测序技术的发展相当迅猛,比如Life Technologies今年初刚刚推出的Ion Torrent PGM半导体测序仪将测序时长缩短到了2个多小时,并大幅度降低了成本。这样的趋势发展下去,测序技术将很快再迈上一个新台阶。就在上个月,Ion Torrent PGM凭借极高的扩展性和快速完成测序的性能协助中国、德国、美国等多个国家的专家快速检测出德国大肠杆菌疫情的病菌原种。基因组还可以帮助加深对病菌的传播和感染病人的途径的理解,这对遏制疫情具有重大意义。

(吕薇薇,李施璇)