

# 肾脏发育中信号通路的调控作用

邱晓<sup>1,2</sup>, 韦荣飞<sup>1,2</sup>, 张令强<sup>2</sup>, 贺福初<sup>1,2</sup>

1. 清华大学生命科学学院, 北京 100089;

2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 蛋白质组学国家重点实验室, 北京 100850

**摘要:** 肾脏发育是一个复杂的过程, 需要在输尿管芽细胞和基质细胞相互诱导下, 引起细胞生长、增殖、分化, 从而产生肾单位及各种管状结构, 最终发育为成熟的肾脏。在肾脏发育过程中, GDNF/Ret、Wnt、BMP 等一系列信号通路参与了发育的调控过程。这些信号通路在肾脏发育的不同阶段或不同位置发挥着重要的调控作用, 并且通路之间存在相互的调控, 从而形成了一个复杂而精细的调控网络, 保证了肾脏的正常发育。文章概括了肾脏发育的过程, 总结了肾脏发育过程中相关信号通路对肾脏发育的调控作用以及信号通路之间的相互调控。

**关键词:** 肾脏发育; GDNF/Ret; Wnt; BMP; FGF; Notch

## The roles of signaling pathways in regulating kidney development

Xiao Qiu<sup>1,2</sup>, Rongfei Wei<sup>1,2</sup>, Lingqiang Zhang<sup>2</sup>, Fuchu He<sup>1,2</sup>

1. School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100089, China;

2. State Key Laboratory of Proteomics, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China

**Abstract:** The development of mammalian kidney is a complex process. The reciprocal inductive interactions between epithelial cells and metanephric mesenchymal cells determine cell fates including proliferation, growth, apoptosis, and eventually contribute to the formation of an intact kidney. Multiple signaling pathways, including the GDNF/Ret, Wnt and BMP signaling pathways, have been shown to regulate the development of kidney. A myriad of signaling pathways and their cross-talks form a precise spatiotemporal regulatory network, which ensures the kidney to be properly organized. In this review, we summarize the physiological process of kidney development as well as the involved signaling pathways and their interplay.

**Keywords:** kidney development; GDNF/Ret; Wnt; BMP; FGF; Notch

肾脏是体内重要的器官, 能够维持水分平衡、酸碱度平衡以及排出代谢产物。虽然肾脏内有包括肾小球以及收集管等很多特化的结构, 但肾脏最初

来源于输尿管芽及其周围的基质细胞。这两种细胞在多条信号通路的调控下, 经过复杂的发育过程, 最终发育成成熟的肾脏<sup>[1]</sup>。肾脏作为研究器官发育

收稿日期: 2014-07-26; 修回日期: 2014-10-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31125010, 31471364)和重大科学研究计划课题部分项目(编号: 2012CB910304, 2011CB910602)资助

作者简介: 邱晓, 在读博士研究生, 研究方向: 细胞生物学。E-mail: sdsqixiao378@126.com

韦荣飞, 在读博士研究生, 研究方向: 细胞生物学。E-mail: weirongfei2010@163.com

邱晓和韦荣飞同为第一作者。

通讯作者: 张令强, 研究员, 研究方向: 蛋白质泛素化修饰与疾病。E-mail: zhanglq550@163.com

DOI: 10.16288/j.ycz.2015.01.001

网络出版时间: 2014-11-21 10:58:53

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20141121.1058.001.html>

中一个重要的模型,在过去几十年得到了人们的高度关注。人们通过对肾脏发育过程的研究,发现了对肾脏发育中的干细胞干性维持、基质-表皮转化以及细胞极性增殖等过程起关键作用的信号通路。本文概要地介绍了肾脏的发育过程,总结了各信号通路对于肾脏发育的调控作用以及信号通路间的相互调节。

## 1 肾脏的发育过程

哺乳动物的肾脏发源于中胚层,肾脏的发育要历经前肾、中肾以及后肾的发育过程,后肾最终发育成为成熟的肾脏。后肾的发育主要依赖于输尿管芽(Ureteric bud, UB)与后肾基质细胞(Metanephric mesenchyme, MM)的相互作用<sup>[1]</sup>。小鼠后肾的发育起始于胚胎期的第 10.5 d,在后肾胚芽诱导下,输尿管芽从午非氏管(Wolffian duct)中延伸;随后,输尿管芽继续生长,大约在胚胎期第 11.0 d 时,输尿管芽进入后肾胚芽中,并且开始诱导输尿管芽顶端的基质细胞压缩,随后这部分基质细胞会发生基质-表皮的转化过程,进而转化成表皮血管,经过逗号型发育期后,进入 S 型发育期;S 型发育期的基质分化成为肾小球、近端小管和远端小管,远端小管与由输尿管芽发育而成的收集管融合,成为有功能的肾单位(Nephron),只有输尿管芽顶端的基质细胞才会被诱导发育成肾单位。输尿管芽顶端周围

的基质细胞中有一部分呈帽状分布并且具有干性,称为帽状基质干细胞(Cap mesenchyme, CM)。帽状基质干细胞能分化出肾单位的祖细胞。另一方面,后肾基质细胞通过分泌细胞因子,可以反过来诱导输尿管芽的继续生长和分支,最终输尿管芽会发育成收集管系统。小鼠肾脏的发育过程一直持续到出生之后,发育成熟的小鼠肾脏中包含约 12 000 个肾单位结构和完整的收集管系统(肾脏的发育过程见图 1)<sup>[2-6]</sup>。

## 2 肾脏发育中相关信号通路的调控

### 2.1 GDNF/Ret 信号通路对肾脏发育的影响

胶质细胞来源神经因子 (Glial-derived neurotrophic factor, GDNF)是 TGF- $\beta$  超级家族的一种分泌蛋白,输尿管芽顶端周围的后肾基质中可以分泌 GDNF。GDNF 的受体是 Ret, Ret 是受体组氨酸激酶信号通路中的一员,表达在输尿管芽顶端。GDNF/Ret 通路调控细胞的增殖、运动、粘附等生理过程<sup>[6]</sup>。20 世纪 90 年代,人们利用基因敲除小鼠发现无论是将 *Ret* 敲除还是将 *Gdnf* 敲除都会导致小鼠没有肾脏或是肾脏不发育,将病变的肾脏进行组织切片分析之后发现肾脏内有许多空囊,且肾单位结构紊乱<sup>[7,8]</sup>。在肾脏发育的起始过程中, GDNF/Ret 通路能够诱导输尿管芽延伸进入后肾胚芽,在小鼠的胚胎期 8.5 d 时,输尿管芽还未从午非氏管中延伸,

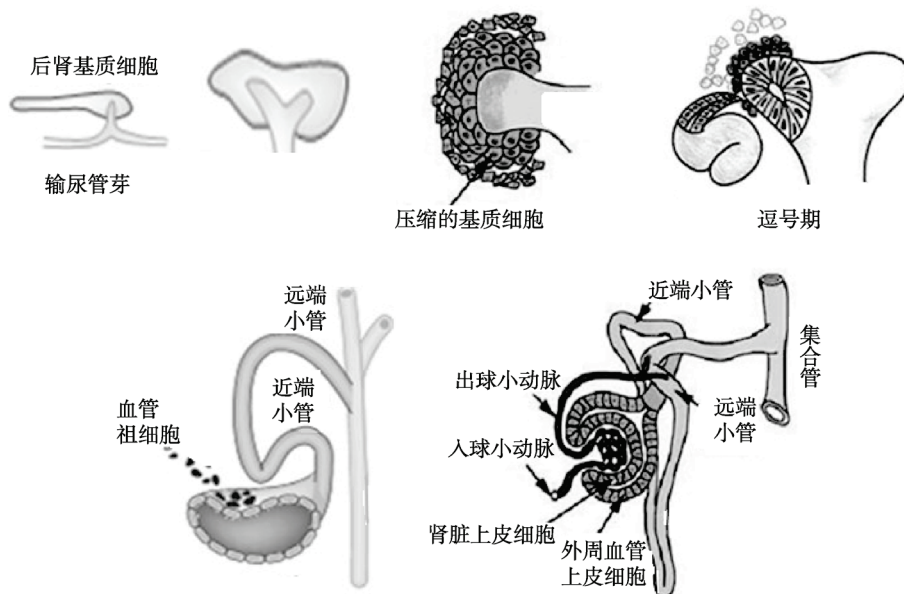


图 1 肾脏发育模式图(参考文献<sup>[4,5]</sup>略作修改)

但是午非氏管中就出现了一部分细胞开始表达 *Ret*, 之后这部分表达 *Ret* 的细胞经过重新排列和迁移, 在 GDNF 的诱导下于胚胎期第 10.5 d 时从午非氏管中延伸到后肾胚芽中。当 *Ret* 被敲除或是突变时, 输尿管芽就不能正常地在 GDNF 诱导下从午非氏管中延伸<sup>[9,10]</sup>。在后续的肾脏发育过程中, GDNF/*Ret* 信号通路还能够调控输尿管芽的生长以及分支<sup>[11]</sup>。GDNF/*Ret* 信号通路下游可以激活 Erk 通路和 PI3K 通路, 通过激活 Erk 通路影响输尿管芽的分支<sup>[11,12]</sup>, 通过激活 PI3K/Akt 通路影响输尿管芽的延长<sup>[12]</sup>。

## 2.2 Wnt 信号通路对肾脏发育的调控作用

Wnt 家族蛋白是分泌型糖蛋白, 在胚胎发育过程中起重要作用。Wnt 信号通路分为经典 Wnt 信号通路和非经典 Wnt 信号通路。经典 Wnt 信号通路能刺激  $\beta$ -actenin 入核, 入核后  $\beta$ -actenin 与共转录因子 Lef/Tcf 形成复合物, 从而激活 Wnt 靶基因的转录。而在肾脏发育过程中起重要调控作用的非经典 Wnt 信号通路主要为扁平细胞极性(Planar cell polarity, PCP)通路<sup>[13,14]</sup>。在肾脏发育过程中, Wnt 信号通路能调控包括基质细胞压缩、帽状基质干细胞自我更新、基质-表皮转化以及收集管生长等过程。

Wnt9b 和 Wnt4 是 Wnt 家族中两个重要的脂修饰分泌糖蛋白, 在肾脏血管发育的最初阶段起着重要的作用。Wnt9b 在输尿管芽中表达, 能够诱导基质细胞的压缩过程, 而之后的基质-表皮转化过程中 Wnt4 起了重要的作用<sup>[15]</sup>。在小鼠肾血管发生初期, Wnt9b 和 Wnt4 的功能缺失可以被过度激活的  $\beta$ -Catenin 所代偿, 说明 Wnt9b 和 Wnt4 对肾脏血管发生初期的调控是通过经典 Wnt 通路来完成<sup>[16]</sup>。在肾脏中构建条件性敲除  $\beta$ -Catenin 小鼠后, 发现其肾脏发育缺陷, 肾单位数量减少且形态异常, 同时伴随输尿管芽分支减少<sup>[17]</sup>。说明经典 Wnt 信号通路对于肾脏的发育起重要调节作用。

在肾脏发育过程中, 除了经典 Wnt 通路起作用外, 非经典信号通路也起着重要作用。在收集管发育的过程中, 其延长的同时会伴有少量分支。小鼠出生之后, 髓质中收集管的延长主要依靠有丝分裂, 且该有丝分裂是向性细胞分裂(Oriented cell division, OCD), 髓质细胞只有沿长轴方向分裂, 才能保证收集管延长的同时其直径不改变。收集管的这种有丝分裂方式是扁平细胞极性(Planar cell polarity, PCP)

的一个典型特征, 但一些突变会导致向性细胞分裂变成随机的细胞分裂, 引起肾脏管状结构及收集管的管腔变大, 从而引发多囊性肾病(Polycystic kidney disease, PKD)<sup>[18]</sup>。在小鼠出生后的收集管发育过程中, 收集管中 Wnt9b 以一种自分泌的形式通过非经典 Wnt 通路影响 PCP 的发生, 收集管中缺少 Wnt9b 之后会引起向性细胞分裂的随机发生<sup>[19]</sup>。此外, Wnt7b 也能通过调控 PCP 通路来影响收集管的延伸过程<sup>[20]</sup>。

## 2.3 BMP 信号通路对于肾脏发育的调节过程

骨形态发生相关蛋白(Bone morphogenetic proteins, BMPs)属于转化生长因子- $\beta$ (Transforming Growth Factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )超家族, 能够调控细胞生长、增殖和分化过程。肾脏发育过程中 BMP 通路对于维持基质干细胞的生存、干细胞干性维持以及输尿管芽的延伸具有重要调控作用。

BMP4 和 BMP7 对于肾脏的发育起着非常重要的作用<sup>[21,22]</sup>。在小鼠中敲除 *Bmp7* 之后, 小鼠在胚胎期第 13.5 d 就出现了肾单位祖细胞的大量异常凋亡, 大部分 *Bmp7* 敲除的小鼠出生后 24 h 内死亡, 其肾脏发育缺陷, 且其中有大约 1% 的小鼠兼有膀胱发育异常<sup>[23]</sup>。但在 *Bmp7* 启动子后插入 *Bmp4* 基因, 用 BMP4 代替 BMP7 的表达, 能够挽救小鼠肾脏发育不良, 说明肾脏发育过程中 BMP4 能够代偿 BMP7 的某些功能<sup>[24]</sup>。BMP7 不仅能调节肾单位干细胞的凋亡过程, 还能维持肾单位帽状基质干细胞的干性, 当 BMP7 缺失后, 肾单位干细胞分化提前, 导致肾单位数目减少<sup>[25]</sup>。

## 2.4 FGF 信号通路对于肾脏发育的调节过程

纤维素生长因子(Fibroblast growth factors, FGFs)信号通路对多种器官的发育都起到非常重要的调控作用, FGFs 受体(Fibroblast growth factor receptor, FGFRs)是酪氨酸激酶受体, FGF 结合到受体上后可以引起受体形成同源二聚体, 同时发生受体的磷酸化, 从而激活 Ras GTP 通路及 Erk 通路<sup>[26,27]</sup>。在肾脏发育过程中多种 FGFs 不仅对基质细胞的发育起重要的调控作用, 也对输尿管芽的发育起非常重要的调控作用。FGF7 和 FGF10 主要在后肾基质细胞中表达、分泌, 能够刺激输尿管芽的分支。敲除 *Fgf7* 后, 虽然小鼠能够存活, 但是肾脏明显偏小, 且输尿管芽分支数目减少<sup>[28]</sup>。敲除 *Fgf10* 后导致小鼠围



产期死亡,其中包括肾脏、肺等多个器官发育严重缺陷,并且其肾脏的表型类似于 *Fgf7* 敲除小鼠的肾脏表型<sup>[29,30]</sup>。表达在后肾基质中的 FGF9 和 FGF20 能够维持肾脏皮质内一些祖细胞的存活,在肾脏发育过程中 FGF9 和 FGF20 对于肾单位的维持存在部分功能上的冗余,当 *Fgf9* 和 *Fgf20* 双敲后,肾脏严重发育不良,其肾脏发育过程中肾单位祖细胞提前分化,因而导致肾单位祖细胞数量减少<sup>[31]</sup>。此外,肾脏血管能够分泌 FGF8 来维持发育初期的肾单位细胞的存活<sup>[32]</sup>。

## 2.5 Notch 信号通路对肾脏发育的调节过程

Notch 信号通路在进化上高度保守,当配体与受体结合激活 Notch 通路后,该通路会引发包括  $\gamma$ -分泌酶复合物在内的一系列蛋白酶体的切割过程。在肾脏发育过程中,Notch 信号通路能调控肾单位发育过程中近端小管的发育以及血管表皮细胞的特化。利用基因敲除技术,将 Notch 通路的关键分子  $\gamma$ -分泌酶复合物敲除后,发现小鼠肾脏发育严重缺陷,几乎没有逗号小体、S 小体以及肾小球<sup>[33]</sup>。此外,Notch 信号通路还能调控收集管细胞的组成。收集管的作用是负责水分和盐分的重吸收并且调控酸碱平衡。收集管中负责水分重吸收的细胞是主细胞(Principal cell),负责调控酸碱平衡的细胞是闰细胞(Intercalated cell),这两类细胞在收集管中的比例会影响收集管的功能,当 Notch 信号通路被抑制时闰细胞比例上升而主细胞比例下降<sup>[34]</sup>。最近还有研究表明,Notch 信号通路对于肾小球系膜祖细胞发育也起到调控作用<sup>[35]</sup>。肾小球系膜细胞是围绕在肾小球血管外特化的外周系膜平滑肌细胞,来源于间质基质,间质基质位于帽状基质的外周,在肾脏发育过程中,间质基质细胞会发育成一些辅助细胞例如间隙纤维、血管平滑肌细胞以及肾小球系膜等。Notch 信号被破坏后,肾小球系膜细胞不能正常的从间质基质细胞中分化<sup>[35]</sup>。

## 2.6 其他信号通路对于肾脏发育的调节过程

除了上述信号通路外,肾脏发育过程还受到了其他信号通路的调控。例如:Shh(Sonic hedgehog)能够调节细胞的生存、增殖及分化等多个生理过程,在小鼠肾脏中,Shh 能够促进基质细胞的增殖,调控基质细胞的分化<sup>[36]</sup>。而整合素依赖的细胞外基质

的相互作用也对肾脏发育过程中起重要的调节作用。在胚胎期删除输尿管芽中的  $\beta 1$  整合素时,小鼠出现严重的输尿管芽分支形态异常以及肾单位数目下降<sup>[37]</sup>。

## 2.7 各个信号通路之间相互协调,共同调节肾脏的发育

在肾脏发育过程中,各个通路之间并非独自发挥作用,而是相互协调来调节肾脏的正常发育。

输尿管最初发育是在 GDNF/Ret 通路的调控下进行的,GDNF 从输尿管芽顶端的基质细胞中分泌之后,激活输尿管芽顶端的 Ret 受体,从而促进输尿管芽的生长和分支。Wnt11 表达在输尿管芽顶端,Wnt11 从输尿管芽顶端分泌后,刺激输尿管芽顶管周围的基质细胞,维持基质细胞中 GDNF 的蛋白水平。在肾脏发育过程中,Wnt11 的表达受 GDNF/Ret 通路的调控,GDNF 直接上调 Wnt11 的表达<sup>[38,39]</sup>,因此 GDNF/Ret 和 Wnt11 形成了正反馈调节机制。该正反馈机制可以被 BMP4 抑制,当 BMP4 通路被破坏后,输尿管芽会出现分支紊乱<sup>[40]</sup>。由于 FGF 信号通路也能调控 MAPK 通路,因此 FGF 信号通路也能调控输尿管芽的分支,并且能够在一定条件下代偿 GDNF/Ret 信号通路<sup>[41]</sup>。此外,GDNF/Ret 通路还受 Wnt5a 的调控,*Wnt5a* 敲除后会导致 GDNF 不能在正确的位置表达,从而导致输尿管芽异生<sup>[42]</sup>。

肾单位的正常发育也是在各条通路协同作用下完成的。肾单位是由基质细胞发育而来,在肾单位发育的起始阶段 Wnt9b 从输尿管芽中分泌,激活了后肾基质细胞中的经典 Wnt 通路,被激活的后肾基质细胞能够合成 FGF8 和 Wnt4。FGF8 能够维持该发育时期内基质细胞的存活,而 Wnt4 能够终止帽状基质干细胞的干性使其进入分化期,进而发生基质-表皮细胞的转化过程。在正常的发育状态下,Wnt9b 和 Wnt4 是肾单位发育的必需分子,但是 Wnt4 或 Wnt9b 缺失之后,过度激活 Notch 通路仍可以促使帽状基质干细胞发生基质-表皮的转化过程<sup>[43]</sup>,证明 Notch 通路和 Wnt4、Wnt9b 通路在抑制基质干细胞干性、促进干细胞分化上具有功能上的互补性。但是 BMP7 却与三者作用相反,BMP7 能维持帽状干细胞干性,抑制分化<sup>[25]</sup>。

总之,肾脏发育过程中各信号通路通过互补、相互促进亦或是相互抑制,保证了整个信号通路网

络的稳态, 从而确保肾脏能够正常的发育。肾脏发育过程中各信号通路的作用见表 1。

### 3 结语与展望

在过去的 20 多年间, 利用基因敲除及转基因技术构建的一系列小鼠模型, 很好地帮助人们理解了肾脏发育过程中相关分子及信号通路的重要作用, 同时也对其他器官及机体整体发育过程的研究起到了重要的提示作用。对肾脏发育过程中信号通路的调控作用进行研究, 其最主要的意义是为临床预防和治疗肾脏疾病提供了理论依据。在肾脏发生损伤或疾病的情况下, 会激活肾脏发育过程中的某些信号通路。此外, 各种慢性肾脏疾病如果发展到尿毒症期, 药物治疗无效, 只有透析治疗或肾移植手术才能挽救生命, 肾脏移植后的排异反应一直是困扰

患者的一个难题。虽然目前的技术难以达到在体外培育一个完整的肾脏来替代损伤肾脏, 但是已经有研究团队在肾损伤的小鼠模型上利用干细胞技术来对其损伤组织进行替换<sup>[4]</sup>。相信随着肾脏发育过程中信号通路研究的完善、干细胞研究的深入以及体外培养技术的进步, 利用自身细胞体外培育可用于移植的肾脏只是时间的问题。但是在此之前, 必须要完成的工作就是清楚地了解肾脏发育过程中各个信号通路起作用的时间、位置以及影响范围, 因此, 该领域还有很多研究工作有待进行。

### 参考文献

- [1] Chai OH, Song CH, Park SK, Kim W, Cho ES. Molecular regulation of kidney development. *Anat Cell Biol*, 2013, 46(1): 19–31. [\[DOI\]](#)
- [2] Patel SR, Dressler GR. The genetics and epigenetics of kidney development. *Semin Nephrol*, 2013, 33(4): 314–326. [\[DOI\]](#)
- [3] Faa G, Gerosa C, Fanni D, Monga G, Zaffanello M, Van Eyken P, Fanos V. Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *J Cell Physiol*, 2012, 227(3): 1257–1268. [\[DOI\]](#)
- [4] Dressler GR. The cellular basis of kidney development. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2006, 22: 509–529. [\[DOI\]](#)
- [5] Sequeira Lopez MLS, Gomez RA. Development of the renal arterioles. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(12): 2156–2165. [\[DOI\]](#)
- [6] Davis TK, Hoshi M, Jain S. To bud or not to bud: the RET perspective in CAKUT. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(4): 597–608. [\[DOI\]](#)
- [7] Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature*, 1994, 367(6461): 380–383. [\[DOI\]](#)
- [8] Pichel JG, Shen L, Sheng HZ, Granholm AC, Drago J, Grinberg A, Lee EJ, Huang SP, Saarma M, Hoffer BJ, Sariola H, Westphal H. Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF. *Nature*, 1996, 382(6586): 73–76. [\[DOI\]](#)
- [9] Chi X, Michos O, Shakya R, Riccio P, Enomoto H, Licht JD, Asai N, Takahashi M, Ohgami N, Kato M, Mendelsohn C, Costantini F. Ret-dependent cell rearrangements in the Wolffian duct epithelium initiate ureteric bud morphogenesis. *Dev Cell*, 2009, 17(2): 199–209. [\[DOI\]](#)
- [10] Hoshi M, Batourina E, Mendelsohn C, Jain S. Novel

表 1 肾脏发育过程中的信号通路作用

信号通路	在肾脏发育中的作用	参考文献
GDNF/Ret 通路	促进输尿管芽从午非氏管中延伸、促进输尿管芽的分支、生长	<a href="#">[7~12]</a>
Wnt 通路		
Wnt4	促进后肾基质细胞发生基质-表皮转化	<a href="#">[15]</a>
Wnt5a	通过维持 GDNF 在正确位置表达, 调控输尿管芽的发育	<a href="#">[42]</a>
Wnt7b	保证收集管沿着长轴方向延长的过程中, 管径不变	<a href="#">[20]</a>
Wnt9b	保证收集管沿着长轴方向延长的过程中, 管径不变 诱导早期发育过程中后肾基质细胞压缩	<a href="#">[19]</a> <a href="#">[16]</a>
Wnt11	与 GDNF/Ret 形成正反馈, 促进输尿管芽的分支、生长	<a href="#">[38,39]</a>
BMP 通路		
BMP4	抑制输尿管芽的分支和生长, 抑制 GDNF/Ret-Wnt11 形成的正反馈调节	<a href="#">[40]</a>
BMP7	维持帽状干细胞的存活及干性	<a href="#">[23][25]</a>
FGF 通路		
FGF7/10	促进输尿管芽的分支	<a href="#">[28~30]</a>
FGF8	维持帽状基质干细胞的存活	<a href="#">[32]</a>
FGF9/20	维持部分皮质祖细胞存活	<a href="#">[31]</a>
Notch 通路		
	调控收集管中主要细胞和闰细胞的比例	<a href="#">[34]</a>
	促使帽状基质干细胞发生基质-表皮的转化过程, 促进肾小球系膜祖细胞发育	<a href="#">[33,35,43]</a>

- mechanisms of early upper and lower urinary tract patterning regulated by RetY1015 docking tyrosine in mice. *Development*, 2012, 139(13): 2405–2415. [\[DOI\]](#)
- [11] Costantini F. GDNF/Ret signaling and renal branching morphogenesis: From mesenchymal signals to epithelial cell behaviors. *Organogenesis*, 2010, 6(4): 252–262. [\[DOI\]](#)
- [12] Tang MJ, Cai Y, Tsai SJ, Wang YK, Dressler GR. Ureteric bud outgrowth in response to RET activation is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase. *Dev Biol*, 2002, 243(1): 128–136. [\[DOI\]](#)
- [13] Yang YZ. Wnt signaling in development and disease. *Cell Biosci*, 2012, 2(1): 14. [\[DOI\]](#)
- [14] Freese JL, Pino D, Pleasure SJ. Wnt signaling in development and disease. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(2): 148–153. [\[DOI\]](#)
- [15] Stark K, Vainio S, Vassileva G, McMahon AP. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4. *Nature*, 1994, 372(6507): 679–683. [\[DOI\]](#)
- [16] Carroll TJ, Park JS, Hayashi S, Majumdar A, McMahon AP. Wnt9b plays a central role in the regulation of mesenchymal to epithelial transitions underlying organogenesis of the mammalian urogenital system. *Dev Cell*, 2005, 9(2): 283–292. [\[DOI\]](#)
- [17] Park JS, Valerius MT, McMahon AP. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling regulates nephron induction during mouse kidney development. *Development*, 2007, 134(13): 2533–2539. [\[DOI\]](#)
- [18] Fischer E, Legue E, Doyen A, Nato F, Nicolas JF, Torres V, Yaniv M, Pontoglio M. Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease. *Nat Genet*, 2006, 38(1): 21–23. [\[DOI\]](#)
- [19] Karner CM, Chirumamilla R, Aoki S, Igarashi P, Wallingford JB, Carroll TJ. Wnt9b signaling regulates planar cell polarity and kidney tubule morphogenesis. *Nat Genet*, 2009, 41(7): 793–799. [\[DOI\]](#)
- [20] Yu J, Carroll TJ, Rajagopal J, Kobayashi A, Ren Q, McMahon AP. A Wnt7b-dependent pathway regulates the orientation of epithelial cell division and establishes the cortico-medullary axis of the mammalian kidney. *Development*, 2009, 136(1): 161–171. [\[DOI\]](#)
- [21] Oxburgh L, Brown AC, Muthukrishnan SD, Fetting JL. Bone morphogenetic protein signaling in nephron progenitor cells. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(4): 531–536. [\[DOI\]](#)
- [22] Pope JC 4th, Brock JW 3rd, Adams MC, Stephens FD, Ichikawa I. How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *J Am Soc Nephrol*, 1999, 10(9): 2018–2028. [\[DOI\]](#)
- [23] Dudley AT, Lyons KM, Robertson EJ. A requirement for bone morphogenetic protein-7 during development of the mammalian kidney and eye. *Genes Dev*, 1995, 9(22): 2795–2807. [\[DOI\]](#)
- [24] Winnier G, Blessing M, Labosky PA, Hogan BL. Bone morphogenetic protein-4 is required for mesoderm formation and patterning in the mouse. *Genes Dev*, 1995, 9(17): 2105–2116. [\[DOI\]](#)
- [25] Tomita M, Asada M, Asada N, Nakamura J, Oguchi A, Higashi AY, Endo S, Robertson E, Kimura T, Kita T, Economides AN, Kreidberg J, Yanagita M. Bmp7 maintains undifferentiated kidney progenitor population and determines nephron numbers at birth. *PLoS One*, 2013, 8(8): e73554. [\[DOI\]](#)
- [26] Trueb B, Amann R, Gerber SD. Role of FGFR1 and other FGF signaling proteins in early kidney development. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(14): 2505–2518. [\[DOI\]](#)
- [27] Tsang M, Dawid IB. Promotion and attenuation of FGF signaling through the Ras-MAPK pathway. *Sci STKE*, 2004, 2004(228): pe17. [\[DOI\]](#)
- [28] Qiao J, Bush KT, Steer DL, Stuart RO, Sakurai H, Wachsman W, Nigam SK. Multiple fibroblast growth factors support growth of the ureteric bud but have different effects on branching morphogenesis. *Mech Dev*, 2001, 109(2): 123–135. [\[DOI\]](#)
- [29] Ohuchi H, Hori Y, Yamasaki M, Harada H, Sekine K, Kato S, Itoh N. FGF10 acts as a major ligand for FGF receptor 2 IIIb in mouse multi-organ development. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 277(3): 643–649. [\[DOI\]](#)
- [30] De Moerloose L, Spencer-Dene B, Revest JM, Hajihoosseini M, Rosewell I, Dickson C. An important role for the IIIb isoform of fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2) in mesenchymal-epithelial signalling during mouse organogenesis. *Development*, 2000, 127(3): 483–492. [\[DOI\]](#)
- [31] Barak H, Huh SH, Chen S, Jeanpierre C, Martinovic J, Parisot M, Bole-Feysot C, Nitschke P, Salomon R, Antignac C, Ornitz DM, Kopan R. FGF9 and FGF20 maintain the stemness of nephron progenitors in mice and man. *Dev Cell*, 2012, 22(6): 1191–1207. [\[DOI\]](#)
- [32] Grieshammer U, Cebrian C, Ilagan R, Meyers E, Herzlinger D, Martin GR. FGF8 is required for cell survival at distinct stages of nephrogenesis and for regulation of gene expression in nascent nephrons. *Development*, 2005, 132(17): 3847–3857. [\[DOI\]](#)
- [33] Wang P, Pereira FA, Beasley D, Zheng H. Presenilins are

- required for the formation of comma- and S-shaped bodies during nephrogenesis. *Development*, 2003, 130(20): 5019–5029. [\[DOI\]](#)
- [34] Jeong HW, Jeon US, Koo BK, Kim WY, Im SK, Shin J, Cho Y, Kim J, Kong YY. Inactivation of Notch signaling in the renal collecting duct causes nephrogenic diabetes insipidus in mice. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3290–3300. [\[DOI\]](#)
- [35] Boyle SC, Liu ZY, Kopan R. Notch signaling is required for the formation of mesangial cells from a stromal mesenchyme precursor during kidney development. *Development*, 2014, 141(2): 346–354. [\[DOI\]](#)
- [36] Yu J, Carroll TJ, McMahon AP. Sonic hedgehog regulates proliferation and differentiation of mesenchymal cells in the mouse metanephric kidney. *Development*, 2002, 129(22): 5301–5312. [\[DOI\]](#)
- [37] Zhang X, Mernaugh G, Yang DH, Gewin L, Srichai MB, Harris RC, Iturregui JM, Nelson RD, Kohan DE, Abrahamson D, Fassler R, Yurchenco P, Pozzi A, Zent R.  $\beta 1$  integrin is necessary for ureteric bud branching morphogenesis and maintenance of collecting duct structural integrity. *Development*, 2009, 136(19): 3357–3366. [\[DOI\]](#)
- [38] Pepicelli CV, Kispert A, Rowitch DH, McMahon AP. GDNF induces branching and increased cell proliferation in the ureter of the mouse. *Dev Biol*, 1997, 192(1): 193–198. [\[DOI\]](#)
- [39] Majumdar A, Vainio S, Kispert A, McMahon J, McMahon AP. Wnt11 and Ret/Gdnf pathways cooperate in regulating ureteric branching during metanephric kidney development. *Development*, 2003, 130(14): 3175–3185. [\[DOI\]](#)
- [40] Michos O, Goncalves A, Lopez-Rios J, Tiecke E, Naillat F, Beier K, Galli A, Vainio S, Zeller R. Reduction of BMP4 activity by gremlin 1 enables ureteric bud outgrowth and GDNF/WNT11 feedback signalling during kidney branching morphogenesis. *Development*, 2007, 134(13): 2397–2405. [\[DOI\]](#)
- [41] Michos O, Cebrian C, Hyink D, Grieshammer U, Williams L, D'Agati V, Licht JD, Martin GR, Costantini F. Kidney development in the absence of *Gdnf* and *Spry1* requires *Fgf10*. *PLoS Genetics*, 2010, 6(1): e1000809. [\[DOI\]](#)
- [42] Nishita M, Qiao S, Miyamoto M, Okinaka Y, Yamada M, Hashimoto R, Iijima K, Otani H, Hartmann C, Nishinakamura R, Minami Y. Role of Wnt5a-Ror2 signaling in morphogenesis of the metanephric mesenchyme during ureteric budding. *Mol Cell Biol*, 2014, 34(16): 3096–3105. [\[DOI\]](#)
- [43] Herr F, Schreiner I, Baal N, Pfarrer C, Zygmunt M. Expression patterns of Notch receptors and their ligands Jagged and Delta in human placenta. *Placenta*, 2011, 32(8): 554–563. [\[DOI\]](#)

(责任编辑: 赵彦艳)

## • 综合信息 •

### 《遗传学报》、《遗传》再获“中国最具国际影响力学术期刊” 和“中国国际影响力优秀学术期刊”

2014 年 12 月 16 日, 中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国学术文献国际评价研究中心、清华大学图书馆发布了 2014 年度“中国最具国际影响力学术期刊”和“中国国际影响力优秀学术期刊”名单。共有 3489 种期刊参评, 根据期刊国际影响力指数(CI)的排名, 前 5% 的 175 种科技期刊为“最具国际影响力学术期刊”。排名前 6%~10% 的 175 种科技期刊为“国际影响力优秀学术期刊”。

由中国科学院遗传与发育生物学研究所和中国遗传学会主办的英文版学术期刊《遗传学报》(*Journal of Genetics and Genomics*, JGG)获得“2014 中国最具国际影响力学术期刊”证书, 在 175 种获奖科技期刊中排名第 20 位, 较上年提升了 4 位; 中文版学术期刊《遗传》获得“2014 中国国际影响力优秀学术期刊”证书, 排名第 50 位, 较上年提升了 17 位。