

The Progress of Research on the WNT/ β -Catenin Pathway in Regeneration

Chenghao Xie, Yujun Liang*

Institute of Evolution and Marine Biodiversity, Marine Life Science College, Ocean University of China, Qingdao Shandong
Email: xiechenghao666@qq.com, *liangyujun@ouc.edu.cn

Received: Jan. 2nd, 2018; accepted: Jan. 17th, 2018; published: Jan. 24, 2018

Abstract

The WNT/ β -catenin pathway is a set of evolutionarily conserved signals which play a vital role during embryonic development and regeneration of varied species. This paper reviews the recent understanding of the role of WNT/ β -catenin pathway in various vertebrates' injured organs. The WNT/ β -catenin pathway is essential in the regeneration of retina and lateral line in zebrafish, limb regeneration in amphibian and regeneration of retina, growth plate cartilage and prostate in rat.

Keywords

WNT/ β -Catenin Pathway, Regeneration, Zebrafish, Rat

WNT/ β -Catenin信号通路在再生中的研究进展

谢成浩, 梁宇君*

中国海洋大学, 海洋生命学院, 进化与海洋生物多样性研究所, 山东 青岛
Email: xiechenghao666@qq.com, *liangyujun@ouc.edu.cn

收稿日期: 2018年1月2日; 录用日期: 2018年1月17日; 发布日期: 2018年1月24日

摘要

WNT/ β -catenin信号通路是一组进化性保守的信号, 其在多种物种的胚胎发育以及再生中都发挥着重要的作用。本文综述了最近对WNT/ β -catenin信号通路在多种脊椎动物器官损伤中作用的理解。在斑马鱼的视网膜和侧线再生, 两栖动物的附肢再生以及小鼠中视网膜、生长板和前列腺再生中, 此信号通路都发挥着至关重要的作用。

*通讯作者。

关键词

WNT/ β -catenin信号通路, 再生, 斑马鱼, 小鼠

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 前言

WNT/ β -catenin 信号通路据说是随着第一个多细胞生物(后生动物)进化来的[1]。在非脊椎动物如涡虫中, 这个信号通路会在损伤后被再激活, 并且在再生期间对于正确的头尾极性是必须的, 与它在发育中的作用是一致的[2]。WNT 信号增强不会妨碍再生, 但是会促进异位的头生成, 如水螅[3]。

很少的脊椎动物, 如斑马鱼和有尾类两栖动物在成年时拥有再生能力。在斑马鱼鳍的再生和有尾类两栖的附肢再生中, 芽基作为一个祖细胞组织块, 被认为驱动着间充质细胞的再生过程[4]。在哺乳动物以及其他非再生的脊椎动物中, 这个信号通路的作用是复杂的并且很依赖环境。在器官中, 例如结肠, 其经历持续的细胞流通并且有一个活跃的组织内干细胞群, 这个信号通路保持活跃并且持续调节干细胞稳态[5]; 但是在不能再生的器官中, 如在更高级的脊椎动物的心脏中, 这个信号通路是沉寂的并且通常在损伤后被再激活[6]。但在这些器官中这个信号通路发挥的作用还没有被完全理解并且是富有争议的。越来越多的数据表明在受伤的器官中这个信号通路不仅仅复苏沉寂的干细胞群, 并且促进再生, 也涉及纤维化过程[7]。

WNT 基因家族编码分泌糖蛋白, 这些糖蛋白作为跨膜受体蛋白 Frizzled 家族的配体。有三个主要的 WNT 信号通路: WNT/ β -catenin, WNT/planar cell polarity 和 WNT/calcium。在很多系统中, WNT/ β -catenin 信号通路在增殖、细胞命运决定和分化中发挥着作用。WNT 配体绑定 Frizzled 受体导致 GSK3 β 的下调, 这个因子与酸合作靶定 β -catenin 使其水解, 它的下调使 β -catenin 在细胞质中积累, β -catenin 会迁移到细胞核内, 联合 TCF/LEF 转录因子影响靶基因的转录[8]。

由于 WNT/ β -catenin 信号通路的复杂性, 解释其在损伤后应答的精确作用是很困难的。然而, 随着最近在 WNT 治疗癌症方面增加的焦点, 探索 WNT 信号通路调节再生的研究逐渐出现。这些研究正帮助我们更好的理解 WNT 信号通路在再生上的作用。更重要的是, 这些研究开创了 WNT 调节治疗的发展。这篇综述里我们讨论了 WNT/ β -catenin 信号通路在多种脊椎动物以及哺乳动物受伤器官中的复杂作用。

2. 正文

2.1. WNT/ β -catenin 信号通路在斑马鱼视网膜再生中的作用

成熟的硬骨鱼类具有视网膜干细胞群, 其被用来调节神经视网膜的持续生长和受伤后的再生。鱼类视网膜增长来自于一个增殖的神经上皮, 存在于神经视网膜的周边毗邻睫状体上皮, 被称为睫毛边缘区域[9]。这些干细胞产生多功能祖细胞, 其能分化成所有的视网膜细胞。当应答损伤, 通常沉寂的米勒神经胶质细胞脱分化并且重新进入细胞周期产生多功能的祖细胞来置换损伤细胞[10]。

在多种组织中, 包括皮肤、神经干细胞和肠隐窝, WNT/ β -catenin 信号通路已经被鉴定控制干细胞命运[11]。在鸡、非洲爪蟾以及斑马鱼的研究中, 发现 WNT 信号通路在维持神经祖细胞方面可能发挥一个相似的作用[12]。WNT 信号通路也被发现在小鼠视网膜损伤后, 参与有限的非再生的米勒神经胶质细

胞的增殖, 并且最近发现在成熟斑马鱼视网膜再生中, 其对米勒神经胶质细胞的增殖是必要且充分的[13]。

因为斑马鱼视网膜既在睫毛边缘区域有一个活跃的干细胞群, 也有一个强健的米勒神经胶质细胞的再生增殖系统, 它是一个理想的系统用来检测 WNT/ β -catenin 信号通路在两个视网膜祖细胞区域的作用。实验发现在原肠胚形成之后, 药理性地激活 WNT/ β -catenin 信号通路抑制了视网膜分化并且促进了视网膜祖细胞增殖, 而抑制 WNT/ β -catenin 信号通路则造成睫毛边缘区域增殖的神经祖细胞的损失。当斑马鱼应答光感受器损失时, β -catenin 在米勒神经胶质细胞中的稳定表达使它们再进细胞周期。光损伤后, 的抑制减少了米勒神经胶质细胞的脱分化, 而持续的激活 WNT 信号通路则会造成分化的米勒神经胶质细胞从内核层的减少。这些数据一起表明了 WNT 信号通路是一个关键的调控者, 不仅调节睫毛边缘区域的视网膜干细胞命运, 也调节米勒神经胶质细胞损伤后的脱分化并形成再生的干细胞[14]。

2.2. WNT/ β -catenin 信号通路在两栖动物附肢再生中的作用

两栖动物的附肢再生是一种最具吸引力的器官再生的例子。虽然所有的四足类附肢都是同源的, 起源于一对鱼鳍, 但是不同四足类的附肢再生能力是大不相同的[15]。无尾类蝌蚪和有尾类蝾螈是仅有的能完全再生附肢的四足类。对于无尾类两栖动物, 如非洲爪蟾, 它的蝌蚪在开始变态前能完全地再生后肢, 但是再生的能力随着变态的进行逐渐减弱[16]。一个变态后的爪蟾小蛙在附肢切除后仅仅能再生一个不分支的软骨特殊结构[17]。

经典的实验表明神经信号对附肢再生是必要的。众所周知, 两栖动物的附肢再生依赖神经释放物质, 例如生长因子, 因为附肢区域实质上是受神经支配的[18]。如果残余附肢处的神经被移除, 其将不能再生。然而, 如果神经移除发生在芽基形成的某个阶段后, 附肢再生能力将不会被限制, 但再生组织会变小[19]。有几个候选的神经信号, 包括 FGF-2, GGF 和 Nag。

对于附肢再生, BMP 和 WNT/ β -catenin 信号通路被报导是必要的[20]。当这两个信号通路的任何一个在再生过程的早期阶段被短暂抑制后, 蝌蚪附肢的再生都将被抑制[4]。因此, 信号通路和神经信号物质都被认为对于附肢再生发挥着重要的作用, 但是他们的相对贡献和关系仍然不清楚。

对于蝌蚪, BMP 和 WNT/ β -catenin 信号通路拮抗物能有效的抑制附肢芽基再生。早期阶段蝌蚪附肢还没有大量地被神经支配, 它的再生不需要神经信号物质, 然而后期附肢被神经大量支配后芽基再生则需要神经信号物质的参与。然而对于蝌蚪后期或者变态后的幼蛙, 还不清楚 BMP 和 WNT/ β -catenin 信号通路是否仍然是必需的。对它们来说, 没有神经信号物质则不能再生。

在研究中, 通过热休克诱导的 DKK1 转基因幼蛙, 对 BMP 和 WNT/ β -catenin 信号通路在幼蛙附肢再生中的作用进行了评估。相对于之前报道的 WNT/ β -catenin 信号通路对蝌蚪附肢再生的必要功能, Dkk1 没有干涉幼蛙的再生, 虽然它抑制了 WNT/ β -catenin 信号通路。因此, 对于幼蛙的附肢再生, WNT/ β -catenin 信号通路似乎不是必要的。然而, 当一个幼蛙的附肢被移除部分神经, DKK1 对附肢的再生有抑制功能。这些结果表明 WNT/ β -catenin 信号通路对蝌蚪和幼蛙的附肢再生发挥着不同的作用, 并且神经信号物质能代替 WNT/ β -catenin 信号通路在附肢再生中的作用, 而 WNT 通路可以作为一个补充的角色[21]。

2.3. WNT/ β -catenin 信号通路在非哺乳动物的感觉上皮细胞再生中的作用

内耳机械感觉上皮细胞包括感觉毛细胞, 它检测和转换声音压力或重力刺激。人类感觉毛细胞的缺失会导致永久性的听力和平衡问题, 然而非哺乳动物有能力再生损失的接收器。这些感觉上皮细胞也被发现存在于鱼的测线结构中, 用来检测水的流动[22]。

转录因子 Atoh1 对于小鼠、鸡和斑马鱼的毛细胞分化是必要且充分的。经典的 WNT/ β -catenin 信号通路能激活一些神经祖细胞的 Atoh1 转录因子并且在哺乳动物的耳板发育和肿瘤发生中与 Notch 信号通

路交叉调控[23]。WNT/ β -catenin 信号通路在发育的小鼠听力系统中调节毛细胞分化和增殖[24], 基于此信号通路在脊椎动物中高度的保守性, 这个信号通路可能在其他脊椎动物感觉上皮细胞中发挥着相似的作用。

在早期和晚期胚胎发育的基底乳突中, 很多 WNT 通路的受体和配体会表达[25], 表明了听力发育过程中 WNT 信号通路的多功能角色。在斑马鱼侧线神经丘中, 也发现了活跃的 WNT 信号通路[26]。在体外和体内毛细胞发育模型种, 研究人员证明了在发育的鸡的基底乳突和发育以及再生的斑马鱼侧线中, 这个信号通路在毛细胞分化和支持细胞以及祖细胞增殖中发挥着作用, 药理性抑制此信号通路会造成细胞增殖和毛细胞分化减少。相反地是, 此信号通路的药理性激活会大量增加基底乳突以及侧线中毛细胞的数量。而且, WNT/ β -catenin 信号通路的激活会造成斑马鱼侧线毛细胞损伤后的再生加强[27]。

2.4. WNT/ β -catenin 信号通路在哺乳动物小鼠的器官再生中的作用

2.4.1. 小鼠的生长板

生长板通过软骨骨化的过程负责不成熟长骨的纵向生长[28]。然而, 由于软骨易碎特性, 生长板是一个普遍的受伤点。由于软骨贫瘠的再生能力和不成熟骨骼的动态特性, 生长板损伤通常造成重大的终身骨科问题, 例如附肢长度不协调和骨侧角畸形。在以前小鼠生长板损伤模式的研究中, 鉴定了生长板损伤之后的 4 个主要修复应答阶段, 分别为炎症发生, 纤维生成, 成骨生成和重塑阶段, 分别在损伤后的 1~4 天、5~8 天、8~14 天和 14 天后[29]。

最近, 一个微阵列研究报导了在损伤修复的各个阶段中一些不同表达的基因并且强调了一些可能涉及的信号通路。在炎症晚期到早期成纤维期间, WNT/ β -catenin 信号通路被发现是一个最重要的信号通路。尤其在损伤后第四天与损伤后第 8 天相比较的结果: β -catenin 2 倍的增加和 β -catenin 抑制剂或拮抗物 (Sfrp-1) 3.3-3.5 倍的减少。这个发现表明 WNT/ β -catenin 信号对于早期的间质反应起着重要的作用[30]。WNT/ β -catenin 信号通路也是已知的关键信号, 其参与骨折修复的成骨细胞分化。骨骼损伤被报导会激活内源的 WNT/ β -catenin 信号通路, 触发一系列事件导致骨骼干细胞群的扩增, 骨形成从而修复骨折[31]。

然而, 我们仍然不知道是否 WNT/ β -catenin 信号通路在生长板损伤的骨修复中发挥着作用。最近在一个建立好的小鼠生长板损伤模型上的研究检测了一个已知的 WNT/ β -catenin 信号通路抑制剂(ICG-001) 处理效果, 也在分离的骨髓基质细胞的成骨分化和软骨分化方面进行了实验。ICG-001, 已经被发现成功并且有选择地抑制 β -catenin/TCF 调节的转录通过直接与 β -catenin 竞争绑定 CREB-binding 蛋白。生长板损伤位点的免疫组化分析揭示了在生长板损伤位点的 β -catenin 的免疫阳性信号。用 ICG-001 处理受伤的小鼠造成了增加的软骨组织比例, 但是减少了成骨基因表达水平并减少了骨组织数量。一致的是, 体外的 ICG-001 处理也造成了成骨抑制和软骨形成增强。这些结果表明 WNT/ β -catenin 通过促进造骨新生从而调节生长板损伤修复[32]。

2.4.2. 小鼠的前列腺

前列腺是雄性的副生殖内分泌器官, 其分泌物是精液的一部分[33]。小鼠的前列腺发育起始于胚胎发育后 17.5 天, 随着睾丸雄激素水平的上升从泌尿生殖窦发育而来[34]。因此, 有猜测某些泌尿生殖窦细胞携带前列腺干细胞特性从而决定前列腺细胞的命运。

前列腺干细胞以及祖细胞在控制前列腺发育以及成熟上发挥着决定性的作用。随之发生的雄激素剥夺和复位的重复循环后的前列腺再生进一步说明了前列腺干细胞的存在[35]。最近研究表明在成熟小鼠中基础细胞和腔细胞是被独立维持的[36]。WNT/ β -catenin 信号通路涉及胚胎前列腺干细胞功能[37], 但是在前列腺发育和再生过程中的干细胞调控细节机制仍然不为所知。

经典的 WNT 信号通路主要通过 β -catenin 调节并且在发育、形态发生和器官生成中发挥着关键的作用。在胚胎发育阶段小鼠前列腺中 β -catenin 基因的消除造成了前列腺芽的大量减少并且停止了前列腺发育[38]。通过 WNT 信号通路的激活 Axin2 表达被上调, 并且 Axin2 也参与 WNT 信号通路的负反馈环[39]。最近的研究表明表达 Axin2 的细胞具有干细胞特性[40]。研究人员基因标签了表达 Axin2 的细胞并且追踪它们在不同的发育和成熟阶段的细胞行为, 揭示了表达 WNT/ β -catenin 信号通路的细胞在前列腺发育中扩增细胞系, 并且此信号通路在这些细胞中的异常调节会造成前列腺发育缺陷和肿瘤生成。而对于雄激素剥夺和复位的重复循环后的前列腺再生, WNT/ β -catenin 信号通路对发挥着必不可少的作用[41]。

2.4.3. 小鼠的视网膜

在体外, 通过一些已发现的干细胞因子的异位表达即核移植或者通过与胚胎干细胞细胞融合, 一个分化细胞能被再编码回多功能表型。信号通路如 WNT/ β -catenin、MAPK/ERK、和 PI3K/AKT 的调控能显著地增强再编码活动[42]。在体外, 细胞融合是一个众所周知的改变分化细胞潜力的机制。

明显地, 胚胎干细胞、神经干细胞和骨髓干细胞的联合培养会导致四倍体杂合子的自发形成, 具有多功能表型。曾报导在融合后, 胚胎干细胞细胞核中 β -catenin 的周期累计达到一定上限会增强胚胎干细胞再编码体细胞的能力[43]。

实验中基于视网膜损伤, 移植小鼠造血干细胞, 人类造血干细胞, 视网膜干细胞, 胚胎干细胞, 它们在体内能高效地融合视网膜神经元。重要的是, 研究发现这些杂合子趋向凋亡除非 WNT/ β -catenin 信号通路在被移植的细胞中被激活。的确, WNT/ β -catenin 信号通路的激活诱导视网膜神经元分别再编码回前体阶段(造血干细胞融合)或者胚胎阶段(胚胎干细胞融合)。造血干细胞衍生的再编码杂合子能增殖并且分化成神经节和无长突神经元, 因此有助于视网膜再生。明显地是, 视网膜移植的多电极记录显示了再生的视网膜神经节神经元光反应的功能恢复。最后, 研究也发现了内源的骨髓衍生细胞迁移进损伤的视网膜并且与神经元细胞融合从而发生再编码[44]。

总之, 研究发现基于 NMDA 诱导的视网膜损伤, WNT/ β -catenin 信号通路调节的分化细胞, 如视网膜神经元的再编码, 能出现在体内。这代表了一条促进哺乳动物体内细胞和组织再生的一条新路。

3. 总结

WNT/ β -catenin 信号通路, 在斑马鱼视网膜、两栖动物四肢、脊椎动物感觉毛细胞以及小鼠多种损伤器官的再生中都发挥着至关重要的作用。在 30 多年的紧密研究之后, 对 WNT/ β -catenin 信号通路完整功能的理解还在研究。创新的跨学科方法, 如系统生物学和计算机编程方法对今后的 WNT 信号通路研究都将提供巨大的帮助。而且, 将来关于此信号通路在哺乳动物再生中的研究将使得再生治疗成为可能。尽管在安全有效地定位再生中 WNT/ β -catenin 信号通路方面存在挑战, 但是越来越多证据表明在再生医学方面此信号通路的研究会有大的收获。

参考文献 (References)

- [1] Holstein, T.W. (2012) The Evolution of the Wnt Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **4**, Article ID: a007922. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007922>
- [2] Gurley, K.A., Elliott, S.A., Simakov, O., Schmidt, H.A., Holstein, T.W., and Sánchez Alvarado, A. (2010) Expression of secreted Wnt Pathway Components Reveals Unexpected Complexity of the Planarian Amputation Response. *Developmental Biology*, **347**, 24-39. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2010.08.007>
- [3] Broun, M., Gee, L., Reinhardt, B., and Bode, H.R. (2005) Formation of the Head Organizer in Hydra Involves the Canonical Wnt Pathway. *Development*, **132**, 2907-2916. <https://doi.org/10.1242/dev.01848>
- [4] Yokoyama, H., Ogino, H., Stoick-Cooper, C.L., Grainger, R.M., and Moon, R.T. (2007) Wnt/Beta-Catenin Signaling

- Has an Essential Role in the Initiation of Limb Regeneration. *Developmental Biology*, **306**, 170-178. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2007.03.014>
- [5] Fevr, T., Robine, S., Louvard, D., and Huelsenken, J. (2007) Wnt/Beta-Catenin is Essential for Intestinal Homeostasis and Maintenance of Intestinal Stem Cells. *Molecular and Cellular Biology*, **27**, 7551-7559. <https://doi.org/10.1128/MCB.01034-07>
- [6] Aisagbonhi, O., Rai, M., Ryzhov, S., Atria, N., Feoktistov, I., and Hatzopoulos, A.K. (2011) Experimental Myocardial Infarction Triggers Canonical Wnt Signaling and Endothelial-To-Mesenchymal Transition. *Disease Models & Mechanisms*, **4**, 469-483.
- [7] Zhang, Z., Deb, A., Zhang, Z., Pachori, A., He, W., Guo, J., Pratt, R., and Dzau, V.J. (2009) Secreted Frizzled Related Protein 2 Protects Cells from Apoptosis by Blocking the Effect of Canonical Wnt3a. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **46**, 370-377. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2008.11.016>
- [8] Nusse, R. (2005) Wnt Signaling in Disease and in Development. *Cell Research*, **15**, 28-32.
- [9] Johns, P.R. (1977) Growth of the Adult Goldfish Eye. III. Source of the New Retinal Cells. *Journal of Comparative Neurology*, **176**, 343-357. <https://doi.org/10.1002/cne.901760304>
- [10] Bernardos, R.L., Barthel, L.K., Meyers, J.R. and Raymond, P.A. (2007) Late-Stage Neuronal Progenitors in the Retina Are Radial Müller Glia that Function as Retinal Stem Cells. *Journal of Neuroscience*, **27**, 7028-7040. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1624-07.2007>
- [11] Wend, P., Holland, J.D., Ziebold, U. and Birchmeier, W. (2010) Wnt Signaling in Stem and Cancer Stem Cells. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, **21**, 855-863. <https://doi.org/10.1016/j.semedb.2010.09.004>
- [12] Kubo, F., Takeichi, M. and Nakagawa, S. (2003) Wnt2b Controls Retinal Cell Differentiation at the Ciliary Marginal Zone. *Development*, **130**, 587-598. <https://doi.org/10.1242/dev.00244>
- [13] Osakada, F., Ooto, S., Akagi, T., Mandai, M., Akaike, A. and Takahashi, M. (2007) Wnt Signaling Promotes Regeneration in the Retina of Adult Mammals. *Journal of Neuroscience*, **27**, 4210-4219. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4193-06.2007>
- [14] Heisenberg, C.P., Brand, M., Jiang, Y.J., Warga, R.M., Beuchle, D., van Eeden, F.J., Furutani-Seiki, M., Granato, M., Haffter, P., Hammerschmidt, M., Kane, D.A., Kelsh, R.N., Mullins, M.C., Odenthal, J. and Nusslein-Volhard, C. (1996) Genes Involved in Forebrain Development in the Zebrafish, *Danio rerio*. *Development*, **123**, 191-203.
- [15] Tsonis, P.A. (2000) Regeneration in Vertebrates. *Developmental Biology*, **221**, 273-284. <https://doi.org/10.1006/dbio.2000.9667>
- [16] Dent, J.N. (1962) Limb Regeneration in Larvae and Metamorphosing Individuals of the South African Clawed Toad. *Journal of Morphology*, **110**, 61-77. <https://doi.org/10.1002/jmor.1051100105>
- [17] Suzuki, M., Yakushiji, N., Nakada, Y., Satoh, A., Ide, H., *et al.* (2006) Limbregeneration in *Xenopus laevis* Froglet. *Scientific World Journal*, **6**, 26-37. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.325>
- [18] Stocum, D.L. (1995) Tissue Interactions in Limb Regeneration. In: Stocum, D.L., Ed., *Wound Repair, Regeneration and Artificial Tissues*, R. G. Landes, Austin, 99-126.
- [19] Singer, M. (1952) The Influence of the Nerve in Regeneration of the Amphibianextremity. *The Quarterly Review of Biology*, **27**, 169-200. <https://doi.org/10.1086/398873>
- [20] Beck, C.W., Christen, B., Barker, D. and Slack, J.M. (2006) Temporal Requirement for Bone Morphogenetic Proteins in Regeneration of the Tail and Limb of *Xenopus tadpoles*. *Mechanisms of Development*, **123**, 674-688. <https://doi.org/10.1016/j.mod.2006.07.001>
- [21] Satoh, A., Endo, T., Abe, M., Yakushiji, N., Ohgo, S., *et al.* (2006) Characterization of *Xenopus* Digits and Regenerated Limbs of the Froglet. *Developmental Dynamics*, **235**, 3316-3326. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20985>
- [22] Groves, A.K. and Fekete, D.M. (2012) Shaping Sound in Space: The Regulation of Inner Ear Patterning. *Development*, **139**, 245-257. <https://doi.org/10.1242/dev.067074>
- [23] Jayasena, C.S., Ohyama, T., Segil, N. and Groves, A.K. (2008) Notchsignaling Augments the Canonical Wnt Pathway to Specify the Size of the Otic Placode. *Development*, **135**, 2251-2261. <https://doi.org/10.1242/dev.017905>
- [24] Kwon, C., Cheng, P., King, I.N., Andersen, P., Shenje, L., Nigam, V. and Srivastava, D. (2011) Notch Post-Translationally Regulates beta-Catenin Protein in Stem and Progenitor Cells. *Nature Cell Biology*, **13**, 1244-1251. <https://doi.org/10.1038/ncb2313>
- [25] Sienknecht, U.J. and Fekete, D.M. (2008) Comprehensive Wnt Related Gene Expression during Cochlear Duct Development in Chicken. *Journal of Comparative Neurology*, **510**, 378-395. <https://doi.org/10.1002/cne.21791>
- [26] Shimizu, N., Kawakami, K. and Ishitani, T. (2012) Visualization and Exploration of Tcf/Lef Function using a Highly Responsive Wnt/Beta-Catenin Signaling-Reporter Transgenic Zebrafish. *Developmental Biology*, **370**, 71-85. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.07.016>

- [27] Chai, R., Kuo, B., Wang, T., Liaw, E.J., Xia, A., *et al.* (2012) Wnt Signaling Induces Proliferation of Sensory Precursors in the Postnatal Mouse Cochlea. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, 8167-8172. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202774109>
- [28] Xian, C.J. (2007) Roles of Epidermal Growth Factor Family in the Regulation of Postnatal Somatic Growth. *Endocrine Reviews*, **28**, 284-296. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0049>
- [29] Xian, C.J., Zhou, F.H., McCarty, R.C. and Foster, B.K. (2004) Intramembranous Ossification Mechanism for Bone Bridge Formation at the Growth Plate Cartilage Injury Site. *Journal of Orthopaedic Research*, **22**, 417-426. <https://doi.org/10.1016/j.orthres.2003.08.003>
- [30] Macsai, C.E., Georgiou, K.R., Foster, B.K., Zannettino, A.C. and Xian, C.J. (2012) Microarray Expression Analysis of Genes and Pathways Involved in Growth Plate Cartilage Injury Responses and Bony Repair. *Bone*, **50**, 1081-1091. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.013>
- [31] Chen, Y., Whetstone, H.C., Lin, A.C., Nadesan, P., Wei, Q., Poon, R., *et al.* (2007) Beta-Catenin Signaling Plays a Disparate Role in Different Phases of Fracture Repair: Implications for Therapy to Improve Bone Healing. *PLoS Medicine*, **4**, e249. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040249>
- [32] Chung, R., Wong, D., Macsai, C., *et al.* (2013) Roles of Wnt/ β -Catenin Signalling Pathway in the Bony Repair of Injured Growth Plate Cartilage in Young Rats. *Bone*, **52**, 651-658. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.10.035>
- [33] Staack, A., Donjacour, A.A., Brody, J., *et al.* (2003) Mouse Urogenital Development: A Practical Approach. *Differentiation*, **71**, 402-413. <https://doi.org/10.1046/j.1432-0436.2003.7107004.x>
- [34] Cunha, G.R., Donjacour, A.A., Cooke, P.S., *et al.* (1987) The Endocrinology and Developmental Biology of the Prostate. *Endocrine Reviews*, **8**, 338-362. <https://doi.org/10.1210/edrv-8-3-338>
- [35] Cunha, G.R., Donjacour, A.A. and Sugimara, Y. (1986) Stromal-Epithelial Interactions and Heterogeneity of Proliferative Activity within the Prostate. *Biochemistry and Cell Biology*, **64**, 608-614. <https://doi.org/10.1139/o86-084>
- [36] Choi, N., Zhang, B., Zhang, L., *et al.* (2012) Adult Murine Prostate Basal and Luminal Cells Are Self-Sustained Lineages That Can Both Serve as Targets for Prostate Cancer Initiation. *Cancer Cell*, **21**, 253-265. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.01.005>
- [37] Blum, R., Gupta, R., Burger, P.E., *et al.* (2010) Molecular Signatures of the Primitive Prostate Stem Cell Niche Reveal Novel Mesenchymal-Epithelial Signaling Pathways. *PLoS ONE*, **5**, e13024.
- [38] Simons, B.W., Hurley, P.J., Huang, Z., *et al.* (2012) Wnt Signaling Though Beta-Catenin Is Required for Prostate Lineage Specification. *Developmental Biology*, **371**, 246-255. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2012.08.016>
- [39] Yan, D., Wiesmann, M., Rohan, M., *et al.* (2001) Elevated Expression of axin2 and hnk4 mRNA Provides Evidence That Wnt/Beta-Catenin Signaling Is Activated in Human Colon Tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 14973-14978. <https://doi.org/10.1073/pnas.261574498>
- [40] Bowman, A.N., van Amerongen, R., Palmer, T.D., *et al.* (2013) Lineage Tracing with Axin2 Reveals Distinct Developmental and Adult Populations of Wnt/Beta-Catenin-Responsive Neural Stem Cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **110**, 7324-7329. <https://doi.org/10.1073/pnas.1305411110>
- [41] Leea, S.H., Johnsona, D.T., *et al.* (2015) Wnt/ β -Catenin-Responsive Cells in Prostatic Development and Regeneration. *Stem Cells*, **33**, 3356-3367. <https://doi.org/10.1002/stem.2096>
- [42] Lluís, F., Pedone, E., Pepe, S. and Cosma, M.P. (2010) The Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway Tips the Balance between Apoptosis and Re-Programming of Cell Fusion Hybrids. *Stem Cells*, **28**, 1940-1949. <https://doi.org/10.1002/stem.515>
- [43] Terada, N., Hamazaki, T., Oka, M., Hoki, M., Mastalerz, D.M., Nakano, Y., Meyer, E.M., Morel, L., Petersen, B.E. and Scott, E.W. (2002) Bone Marrow Cells Adopt the Phenotype of Other Cells by Spontaneous Cell Fusion. *Nature*, **416**, 542-545. <https://doi.org/10.1038/nature730>
- [44] Sanges, D., Romo, N., *et al.* (2013) Wnt/ β -Catenin Signaling Triggers Neuron Reprogramming and Regeneration in the Mouse Retina. *Cell Reports*, **4**, 271-286. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.06.015>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2376-4260，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：ams@hanspub.org