

其他相关

科研进展

▶ 通知公告

▶ 学术活动

▶ 学术会议

▶ 媒体报道

▶ 科研进展

▶ 人才引进与招聘

▶ 办事指南

▶ 相关链接

▶ 联系我们

张雷和周斌研究组合作发现Hippo信号通路成员VGLL4在心脏瓣膜发育过程中的新功能

2月21日, 国际学术期刊*PLoS Genetics*在线发表了中国科学院生物化学与细胞生物学研究所张雷和周斌研究组的最新合作研究成果“VGLL4 plays a critical role in heart valve development and homeostasis”。该研究揭示了Hippo信号通路成员VGLL4在心脏瓣膜发育过程中的新功能。

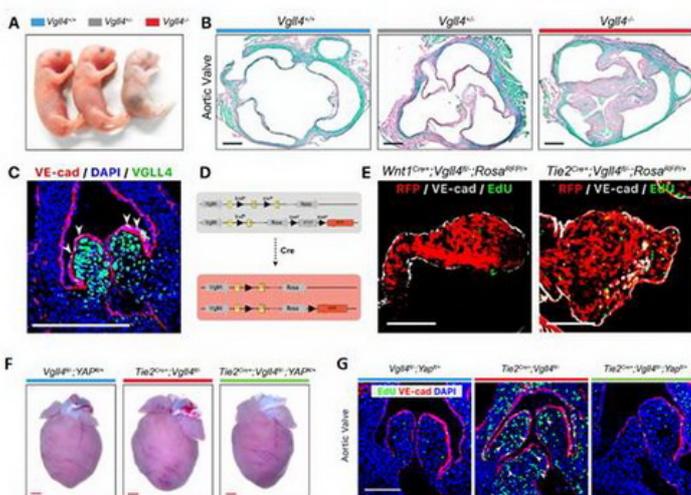
人体的心脏有四个瓣膜, 分别称为主动脉瓣, 肺动脉瓣, 左心室的二尖瓣、右心室的三尖瓣, 心脏瓣膜一旦出现了病变, 就会影响血流的正常流动, 从而造成心脏功能异常, 最终导致心力衰竭而致死。心脏瓣膜疾病在世界各地均属多发病, 是人类面临的一个重要临床医学问题, 因此深入研究心脏瓣膜发育过程和病变机理, 对临床心脏瓣膜病的预防与治疗具有重要意义。Hippo信号通路是一条经典的调控器官发育的信号通路, 在细胞增殖、细胞分化及组织稳态维持中都发挥着极其重要的作用, 但其在心脏瓣膜形成和形态维持中的功能和作用机制尚未报道。

VGLL4是Hippo信号通路的一个新成员, 通过与YAP竞争结合TEADs来抑制肿瘤进展, 但其在心血管领域的功能尚有待阐明。研究人员首次构建了VGLL4全身性敲除的转基因小鼠, 研究结果发现VGLL4缺失会导致大部分小鼠出生后死亡, 偶有存活的VGLL4全身性敲除小鼠表现出体型偏小并伴随严重的心肌肥大的特征(图A)。进一步心脏超声检测分析发现VGLL4全敲小鼠主动脉都存在心脏血液回流, 组织切片以及组织化学染色发现该小鼠的心脏瓣膜异常增厚, 这种增厚现象是由于瓣膜间充质细胞过度增殖导致, 而不是细胞外基质的过度堆积(图B)。研究人员进一步构建了VGLL4-eGFP报告基因小鼠, 显示VGLL4从胚胎期13.5天开始在小鼠主动脉瓣、肺动脉瓣的间充质细胞中大量表达, 并一直持续表达在成体心脏主动脉瓣膜中(图C)。以上结果提示VGLL4在心脏瓣膜发育和出生后稳态维持过程中具有重要功能。

心脏主动脉瓣间充质细胞主要来源于心脏内膜和神经嵴细胞。研究利用细胞谱系特异性表达的CRE小鼠来敲除VGLL4, 发现只有条件性的敲除内膜中的VGLL4才会导致小鼠心脏瓣膜的异常增厚, 说明VGLL4主要调节心脏内膜来源的瓣膜间充质细胞增殖(图D-E)。研究人员进一步在心脏内膜细胞中同时敲除VGLL4和一半的YAP(全敲YAP致死), 发现可以明显抑制Hippo下游调控细胞增殖的靶基因表达, 使得心脏以及瓣膜形态恢复正常(图F-G)。该研究首次阐明了Hippo信号通路在发育过程中瓣膜重塑和稳态调节过程中的重要功能, 为进一步寻找瓣膜病变预防的新靶点和治疗方法提供新的理论依据。

生化与细胞所余薇和马雪艳是本文的共同第一作者, 张雷、周斌以及王作云是本文的共同通讯作者。该项研究得到生化与细胞所动物实验技术平台、分子生物学技术平台、细胞分析技术平台的大力支持。同时该研究还得到国家科技部、国家自然科学基金委、中国博士后基金以及中国科学院青促会项目的经费资助。

文章链接



VGLL4和Hippo信号相互作用调控心脏瓣膜发育和稳态

浏览: 1030



