

DOI: 10.13376/j.cbls/2021009

文章编号: 1004-0374(2021)01-0068-09

# Wnt信号通路在突触可塑性及学习记忆中的作用

项 鹏<sup>#</sup>, 郭 柳<sup>#</sup>, 曾 燕, 陈雨珊<sup>\*</sup>

(武汉科技大学医学院, 脑科学先进技术研究院, 武汉 430065)

**摘 要:** Wnt信号通路与大脑发育和中枢神经系统成熟密切相关, 参与神经突触调节和重塑, 在突触可塑性和学习记忆中有重要作用。该文综述了Wnt信号在突触结构与功能中的作用, Wnt信号途径与突触结构和神经功能的建立与维持的关系, 以及Wnt信号在学习记忆相关的突触重塑与稳定中的重要作用。对Wnt信号通路的深入了解有助于理解学习记忆的结构机制, 为记忆障碍相关的疾病提供新型治疗策略。

**关键词:** Wnt;  $\beta$ -连环蛋白; 突触可塑性; 学习; 记忆

**中图分类号:** R338; R746 **文献标志码:** A

## The role of Wnt signaling in synaptic plasticity and learning and memory

XIANG Peng<sup>#</sup>, GUO Liu<sup>#</sup>, ZENG Yan, CHEN Yu-Shan<sup>\*</sup>

(Brain Science and Advanced Technology Institute, Medical College,  
Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China)

**Abstract:** Wnt signaling pathway has been shown to be closely related to brain development and the maturation of central nervous system. It is involved in the synaptic regulation and remodeling, which plays a critical role in synaptic plasticity and learning memory. This article reviews the role of Wnt signaling in synaptic structure and function, the relationship between Wnt signaling and establishment and maintain of synaptic structure and neurological function, and its important role in synaptic remodeling and stabilization of learning and memory. Deep insight into Wnt signaling pathway helps us to understand the structural mechanism of learning memory, providing new strategies for the therapy of memory disorders.

**Key words:** Wnt;  $\beta$ -catenin; synaptic plasticity; learning; memory

Wnt是一种分泌型糖蛋白, 通过结合细胞膜上特异性7次跨膜受体卷曲蛋白Frizzle (Fz), 激活多条信号途径。Wnt及其下游信号途径在胚胎发育、神经发生、突触发生和神经元可塑性中有重要作用, 对学习记忆等大脑高级功能也至关重要。本文将主要介绍Wnt及其信号成分和通路在突触形成、生长和可塑性及维持学习记忆等认知功能中的作用, 与神经退行性疾病的相关性。通过对Wnt信号调节可能有望改善神经退行性疾病相关认知功能障碍。

下游通路。Wnt信号通路分为两种途径, 包括经典途径和非经典途径。最初被发现的Wnt信号通路叫经典通路, 也叫Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路<sup>[1]</sup>。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路由细胞外、细胞质和细胞核三部分信号分子组成, 包括经典Wnt (Wnt1、Wnt3a、Wnt7a/b和Wnt8等)、Fz和辅助性受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6 (low-density lipoprotein receptor-related protein5/6, LRP5/6), 胞质内的散乱蛋白(disheveled, Dvl)、糖原合成酶激酶-3 $\beta$

## 1 Wnt信号通路概述

### 1.1 经典Wnt通路

Wnt信号转导途径是由配体蛋白质Wnt和膜蛋白受体结合后将细胞外的信号传递到胞内激活多条

收稿日期: 2020-06-27; 修回日期: 2020-08-27

基金项目: 国家自然科学基金项目(31702247)

\*通信作者: E-mail: yschen0101@126.com

<sup>#</sup>共同第一作者

(glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ )、轴蛋白(axin)、结直肠腺瘤性息肉蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)、酪蛋白激酶1 $\alpha$  (casein kinase-1 $\alpha$ , CK-1 $\alpha$ )和 $\beta$ -连环蛋白, 细胞核内转录因子T细胞因子(TCF)/淋巴样增强因子(lymphoid enhancer factor, LEF)及其下游靶基因, 如基质金属蛋白酶(MMPs)、凋亡抑制蛋白(survivin)、细胞周期蛋白D(cyclin D)和c-Myc等<sup>[2-4]</sup>。当没有Wnt存在时, 胞质中 $\beta$ -连环蛋白与轴蛋白、APC、CK1 $\alpha$ 和GSK-3 $\beta$ 结合形成降解复合物, 随后由泛素连接酶经泛素蛋白酶体途径降解<sup>[5-7]</sup>。反之, 当有Wnt存在时, Wnt结合Fz和LRP5/6, 使Dvl在细胞膜附近聚集并与轴蛋白、GSK-3 $\beta$ 、CK-1 $\alpha$ 和APC一起形成复合体, CK-1 $\alpha$ 磷酸化LRP5/6导致 $\beta$ -连环蛋白降解复合物解离,  $\beta$ -连环蛋白会稳定存在并聚集在胞质中, 并进入细胞核与TCF/LEF结合激活Wnt靶基因的转录<sup>[8-9]</sup>。由于经典Wnt通路的启动依赖 $\beta$ -连环蛋白转入细胞核, 故称为Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路。

## 1.2 非经典Wnt通路

非经典Wnt包括Wnt4、Wnt5a和Wnt11等, 与经典通路主要不同之处在于非经典通路并不包括GSK-3 $\beta$ 或 $\beta$ -连环蛋白作为中间分子。非经典Wnt通路又分为两种: Wnt/PCP(planar cell polarity)通路, 或称Wnt/JNK(c-Jun N-terminal kinase)和Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路<sup>[10]</sup>。在Wnt/PCP通路中, Wnt在膜上结合Fz, 激活Rho和Rac小GTPase, 接着分别刺激ROCK(Rho-associated protein kinase)和JNK, 调节细胞支架组成、细胞运动和JNK依赖的转录因子的基因表达<sup>[11-12]</sup>。下调的PCP通路会导致不完全的神经管关闭和棘分裂。神经细胞是一类高度极化的细胞, 树突棘中突触前和突触后区域如轴突末端和胞体树突分支等都需要发育和维持, Wnt/PCP通路是其极化功能发展和维持的基础<sup>[13]</sup>。

Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路通过G蛋白激活磷脂酶C(phospholipase C, PLC)和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC), 增加胞内Ca<sup>2+</sup>浓度并活化钙调蛋白(CaM)依赖性蛋白激酶II(CaMKII)<sup>[10, 14-15]</sup>。CaMKII和PKC都能激活不同转录因子, 如CREB(cAMP response element-binding protein-1)和NF- $\kappa$ B, 促进Wnt靶基因转录, 特别是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中相关基因<sup>[16]</sup>。而且一旦被Ca<sup>2+</sup>激活, CaMKII活化会持续并在长时程增强(long-term potentiation,

LTP)中发挥作用, 与突触功能密切相关。

## 2 突触可塑性概述

突触是神经冲动传递的相互连接结构, 由突触前膜、突触间隙和突触后膜三部分组成。突触小体内靠近突触前膜处含有大量的突触小泡, 内含有化学物质即神经递质, 当神经冲动传递到突触小体时, 神经递质释放并与突触后膜上的受体结合, 进而引起突触后膜发生兴奋性或抑制性变化。突触可塑性是突触形态和功能发生长时间改变的能力, 包括LTP和长时程抑制(LTD), 能控制突触转导和大脑高级功能, 如学习和记忆<sup>[17]</sup>。

### 2.1 树突棘形态改变和突触可塑性

突触可塑性的结构变化涉及突触细胞骨架的重排。树突棘是树突上的微小突起, 是细胞之间建立新连接和加强现有连接的位置<sup>[18]</sup>。树突棘的细胞骨架包括高浓度的丝状肌动蛋白(filamentous actin, F-actin), 这种蛋白质可以使树突棘在数秒至数分钟内改变形状, 有助于突触可塑性<sup>[18]</sup>。树突棘的变化特征包括树突棘数量和形态的改变, 例如在海马切片中, LTP诱导能产生新的棘, 增加棘头部大小, 缩短棘颈部长度<sup>[19]</sup>。树突棘的变化可能持续数小时甚至数天, 影响突触传递。除了肌动蛋白, 树突棘中还包含多种蛋白质, 如突触后致密蛋白(postsynaptic density, PSD)、受体、通道、细胞黏附蛋白和其他信号分子等, 均在树突棘的变化中起作用<sup>[20]</sup>。

### 2.2 细胞黏附分子和突触可塑性

突触可塑性发生时, 突触前后神经元之间的黏附发生改变, 调节细胞黏附分子可以增强或减弱突触间的作用<sup>[18]</sup>。细胞黏附分子包含胞外域参与同型或异型黏附分子的相互连接, 还有胞内域与肌动蛋白细胞骨架的连接, 触发信号通路调节树突棘和突触形成<sup>[21]</sup>。钙黏着蛋白是钙依赖的细胞黏附分子, 已被证明在突触组装、突触可塑性和记忆形成中起作用<sup>[22-23]</sup>。与钙黏着蛋白组成黏附连接复合物的 $\beta$ -连环蛋白是Wnt经典途径重要组分, 不仅影响突触的发育, 还影响突触连接和活性<sup>[24]</sup>。

## 3 Wnt信号在突触结构和功能中的作用

突触可塑性通常是由神经活动和钙内流引起的, 可通过基因转录、蛋白质合成和翻译后修饰等改变突触结构和功能<sup>[18]</sup>。突触前活动和突触后去极化后, 钙通过N-甲基-D-天冬氨酸型谷氨酸受体

(NMDAR)和电压门控钙通道(VGCC)进入突触后神经元<sup>[25-26]</sup>。升高的细胞内钙水平会激活其他信号转导途径,包括钙CaMKs<sup>[27]</sup>。这些蛋白激酶的激活随后导致AMPA型谷氨酸受体(AMPA)的磷酸化,以及新基因转录的启动和蛋白质合成。Wnt和其他Wnt信号成分表达在大脑前皮层、嗅球、海马、新皮层和丘脑等相关区域(表1)<sup>[28-53]</sup>。海马神经元中都能检测到Wnt7a、Wnt7b、Wnt5a和Wnt3a等,在神经元成熟和发育、突触发生和生长及树突棘成熟中有重要作用。

### 3.1 Wnt信号在突触前末端的作用

Wnt与突触前结构元件的组装有关。Wnt7a促进轴突重构和突触前蛋白的募集,增加了突触前膜蛋白突触蛋白1(synapsin1)的聚集,有助于活性区形成,参与突触的形成和功能<sup>[46, 52]</sup>。研究表明,Wnt7a引起双脉冲易化的降低和兴奋性突触后微小电流(miniature excitatory postsynaptic current, mEPSC)频率的增加,促进CA3-CA1突触中神经递

质的释放<sup>[30, 45]</sup>。Wnt7a的亚型Wnt7b也有调节突触前结构的作用,能诱导突触小泡相关膜蛋白2(synaptic vesicle-associated membrane protein 2, VAMP2)和巴松管蛋白(bassoon)聚集<sup>[49]</sup>。Wnt3a也能调节海马突触囊泡的循环,增加突触小泡释放,这一作用依赖于突触前Ca<sup>2+</sup>内流,引起兴奋性突触传递<sup>[29-31]</sup>。Wnt5a通过PKC的局部激活而成为神经生长因子下游的关键效应因子,在体外神经元中,Wnt5a能诱导突触前组分的募集,但其机制仍不清楚<sup>[54-55]</sup>。以上发现证明了几种Wnt可以通过促进突触前末端的组装来调节突触的形成。

Wnt也可通过许多受体发出信号诱导突触形成。例如,通过Fz1的Wnt3a和通过Ror酪氨酸受体的Wnt5a都会增加海马培养中突触前位点的数量<sup>[29, 54]</sup>。Wnt7a需要结合Fz5受体来刺激海马突触形成,实验证明下调Fz5会阻碍Wnt7a的功能<sup>[47, 56]</sup>。Wnt7a、Wnt7b和Wnt3a增加了突触前蛋白的数量,表明这些配体在突触前组装中起作用<sup>[30, 49]</sup>。

表1 Wnt在神经系统中分布和作用

配体	组织/细胞	通路	作用	参考文献
Wnt3a	海马神经元	经典( $\beta$ -连环蛋白)	增加巴松管蛋白聚集	[28-29]
			增加突触小泡释放	[30-31]
Wnt5a	中脑多巴胺能神经元	nd.	有利于神经发生	[32]
	海马神经元	非经典(CaMKII)	刺激突触分化、增加AMPA和NMDA电流、增加fEPSP传递	[33]
		非经典(nd.)	有利于树突维持/可塑性	[34-35]
		非经典(JNK)	防止A $\beta$ 寡聚物突触毒性	[36]
		非经典(Ca <sup>2+</sup> , nd.)	增加SynGAP聚集	[37]
Wnt7a	海马	nd.	增加PSD95聚集	[37]
	大鼠	nd.	增加树突棘密度	[38-40]
	中脑多巴胺能神经元	nd.	长期信息存储	[41]
	海马神经元	非经典(CaMKII)	防止记忆损伤	[42]
			有利于神经发生	[43]
			囊泡循环	[44]
			促进树突棘生长	[45]
Wnt7b		经典( $\beta$ -连环蛋白-细胞周期蛋白D1)	突触形成	[46-47]
		经典( $\beta$ -连环蛋白-NGN2)	增加PSD95聚集	[45, 48]
		nd.	增加突触素聚集	[30, 49]
	海马	nd.	诱导巴松管蛋白聚集	[49]
			长期信息储存	[50]
		经典( $\beta$ -连环蛋白)	调节兴奋性神经递质释放	[38, 51]
	小脑神经元	nd.	增加突触蛋白1的聚集	[46, 52]
Wnt7b	海马神经元	非经典(Rac-JNK)	促进树突生长	[53]
	苔状纤维	nd.	诱导VAMP2和巴松管蛋白聚集	[49]

nd.: 不确定的, 目前没有研究它起作用的具体信号途径; PSD95: 突触后致密物95; SynGAP: 突触簇Ras GTPase激活蛋白1; fEPSP: 兴奋性突触后电位; VAMP2: 突触小泡缩合性膜蛋白; Rac: Ras相关的C3肉毒毒素底物1。



最初认为突触蛋白在成熟突触中相对稳定, 然而, 研究表明这些蛋白质具有高度的移动性, 并且可以在单个突触中移动<sup>[47, 57]</sup>。钙黏着蛋白/ $\beta$ -连环蛋白复合物已被报道在突触小泡向突触前膜的募集和定位中起作用<sup>[58]</sup>。在突触前活动区,  $\beta$ -连环蛋白对于控制突触小泡的大小和位置很重要, 海马锥体神经元中敲除 $\beta$ -连环蛋白导致突触小泡数量减少, 影响突触传递<sup>[47, 59-60]</sup>。突触前,  $\beta$ -连环蛋白能稳定发育期新皮层的树突棘和突触, 对树突棘的发育和成熟有重要作用<sup>[61]</sup>。

### 3.2 Wnt信号在突触后区的作用

Wnt信号也能调节突触后致密物蛋白的结构功能。例如, 成熟海马神经元中Wnt5a能增加突触后致密蛋白PSD95数量, 聚集可溶性PSD95到新的树突棘, 这一过程依赖于JNK激活, 而不是CaMKII<sup>[37]</sup>。Wnt5a增加了兴奋性突触后微小电流mEPSC的振幅, 但不影响其频率, 说明Wnt5a增加并维持了突触后膜上的GABA受体, 而不影响突触前GABA的释放<sup>[35]</sup>。不同的是, Wnt7a通过激活突触前经典的Wnt信号增加兴奋性突触的数量<sup>[30, 45]</sup>, 而Wnt5a在兴奋性和抑制性海马神经元上均促进突触的组装<sup>[33, 35]</sup>。然而, 不同的Wnt参与调控不同类型突触形成的机制仍需进一步研究。

突触后,  $\beta$ -连环蛋白的缺失能改变树突棘形态, 如细长的未成熟棘增加, 而蘑菇状的成熟棘减少<sup>[62]</sup>。海马神经元中敲低 $\beta$ -连环蛋白阻止了树突形态发生, 而过表达 $\beta$ -连环蛋白则增加了树突的生长和分支<sup>[38, 51]</sup>。然而,  $\beta$ -连环蛋白调节树突生长的功能取决于其在细胞黏附中的作用。

有趣的是, Wnt信号的另一蛋白质Dvl仅在突触后棘中表达, 而不在突触前轴突中表达, 这就足以诱导棘生长, 表明是突触后Wnt信号的激活能影响棘的成熟<sup>[45]</sup>。此外, Dvl促进了已经存在的棘上的突触前和突触后结构的装配, 并不改变棘突的数量<sup>[45]</sup>。

### 3.3 Wnt信号在突触功能中的作用

树突棘是树突上的微小突起, 代表可以在细胞之间建立新连接并加强现有连接的位置, 随着树突棘结构的变化, 突触可塑性也导致新的突触连接的形成。通常按形状和体积分为细、粗短或蘑菇状树突棘, 其不同形状代表了不同成熟度, 其中细棘表示不成熟, 蘑菇状表示成熟<sup>[18]</sup>。Wnt能调节突触结构、树突发生、树突棘形成和突触发生。许多研究

已显示Wnt在兴奋性神经元树突棘形成中的作用。尤其是Wnt2通过BDNF介导的机制调节皮质神经元树突生长和树突棘形成<sup>[32]</sup>。BDNF又有正反馈作用, 增加Wnt2 mRNA表达。海马中最丰富的配体Wnt5a也有此作用, 导致树突棘密度快速增加, 并维持海马神经元中树突数量<sup>[33-34, 63]</sup>。Wnt7a也能通过依赖CaMKII的激活增加成熟树突棘数量<sup>[45]</sup>。Wnt核心受体Ryk (非经典信号通路成分)对树突分支有负调控作用, 体外超表达Ryk降低树突发生<sup>[64]</sup>。此外, Ryk胞外区与Fz和Wnt3a相互作用, 胞内区与Dvl相互作用。所以, Ryk构成了Wnt和Dvl的联系, 是Wnt3a诱导神经突生长和轴突导向的基础<sup>[65]</sup>。采用体外培养的海马脑片研究发现, Wnt信号抑制剂抑制LTP产生, 而经典Wnt信号激活剂能修复 $\beta$ 寡聚体对海马LTP的损伤并增加突触传递<sup>[66]</sup>。抑制内源性Wnt或缺失突触后Fz7能降低LTP介导的突触强度、抑制树突棘生长以及改变突触中的AMPA定位<sup>[67]</sup>。另有研究表明, Wnt5a能特异性地上调大鼠海马切片中突触NMDA受体电流, 并能增加突触连接数量和mEPSC频率和幅度<sup>[55]</sup>。综上, Wnt信号在突触可塑性的形成、维持和功能中有积极作用。

$\beta$ -连环蛋白也在神经元突触的调节过程中发挥重要作用,  $\beta$ -连环蛋白的酪氨酸Y654位点的突变阻止 $\beta$ -连环蛋白磷酸化进而导致 $\beta$ -连环蛋白在棘中的重新分布, 并增加突触前后蛋白质标志物突触蛋白1和PSD95的表达<sup>[68]</sup>。除了改变突触蛋白外, 还可以通过增加mEPSC的频率来防止 $\beta$ -连环蛋白在Y654位点的磷酸化, 从而改变突触功能。这些结果表明,  $\beta$ -连环蛋白活性和磷酸化的改变对突触的调节很关键。此外,  $\beta$ -连环蛋白调节也能通过影响活性依赖的基因表达影响突触可塑性关键成分<sup>[39-40]</sup>。

## 4 Wnt信号在学习记忆中的作用

学习记忆是大脑的高级神经功能之一, Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路在涉及神经突触可塑性和学习记忆的皮质和海马等部位具有重要作用。大量研究表明, Wnt信号是成人海马神经发生的关键调节因子, Wnt通过突触前和突触后作用来调节神经传递并促进LTP, Wnt功能失调会导致学习记忆障碍<sup>[41, 43, 48, 69-77]</sup>。

### 4.1 Wnt信号、学习和记忆

在水迷宫实验中, 雄性大鼠在空间学习7 d后, Wnt7和Wnt5a的蛋白质水平显著升高, 而Wnt3

不变<sup>[50]</sup>。这种效果是持久的,因为Wnt7在空间学习后保持30 d的高水平<sup>[50]</sup>。在颗粒细胞层中也观察到Wnt7的学习性变化,而在CA3中未观察到,显示出活动诱导变化的亚区特异性<sup>[50]</sup>。此外,在原代海马神经元中观察到钾离子或谷氨酸激活诱导Wnt7呈时间依赖性增加,表明神经活动通过Wnt7促进突触可塑性<sup>[50,78]</sup>。另一项研究表明,Wnt3a可以通过经典的Wnt/ $\beta$ -连环蛋白和Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 信号通路来调节情境恐惧记忆,其中Wnt/ $\text{Ca}^{2+}$ 信号通路参与记忆的获得,Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路参与记忆巩固,表明不同的Wnt信号参与学习记忆的不同方面<sup>[79]</sup>。

功能失调的Wnt信号转导会导致年龄相关的大脑记忆下降。小鼠齿状回中的Dkk-1表达随年龄增长而增加,并且神经祖细胞中Dkk-1缺失逆转年龄相关的神经发生衰退,增加了TCF/LEF活性、树突复杂性和空间记忆功能<sup>[80]</sup>。其他研究表明,在小鼠前脑中,LRP6基因条件缺失显著降低了海马CA1和皮质锥体神经元的树突棘密度及海马LTP,并损害了老年小鼠的情境恐惧记忆<sup>[81]</sup>。以上结果表明,维持正常的Wnt信号功能对于预防与年龄相关的记忆衰退是必要的。

迄今为止,已有大量证据表明 $\beta$ -连环蛋白参与神经元突触的调节和突触可塑性,在记忆形成中起关键作用。NMDAR依赖的神经活动能改变 $\beta$ -连环蛋白/钙黏着蛋白相互作用<sup>[82]</sup>。NMDAR激活会降低胞吞率,增加钙黏着蛋白在质膜中的积累<sup>[18]</sup>。此外, $\beta$ -连环蛋白磷酸化水平降低增加了树突棘中 $\beta$ -连环蛋白/钙黏着蛋白相互作用<sup>[82]</sup>。 $\beta$ -连环蛋白和钙黏着蛋白之间相互作用的减少和增加可能对于记忆形成的不稳定阶段和稳定阶段至关重要。记忆形成与突触的减弱和增强有关,该过程可通过突触前和突触后神经元之间的黏附来调节<sup>[18]</sup>。由于 $\beta$ -连环蛋白也是重要的黏附分子,杏仁核中编码 $\beta$ -连环蛋白的Cttnb1基因的缺失会导致记忆巩固方面的缺陷<sup>[18]</sup>。神经活动改变了 $\beta$ -连环蛋白在突触中的定位,表明 $\beta$ -连环蛋白也在突触调节中起作用。在成年动物的恐惧记忆巩固过程中, $\beta$ -连环蛋白的mRNA和蛋白质磷酸化水平产生动态变化<sup>[18]</sup>,这种改变与 $\beta$ -连环蛋白/钙黏着蛋白相关,缺失 $\beta$ -连环蛋白能抑制恐惧学习。以上研究表明, $\beta$ -连环蛋白/钙黏着蛋白动态调节对突触可塑性和记忆非常重要。

#### 4.2 Wnt信号与神经退行性疾病

研究发现,Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路在神经退

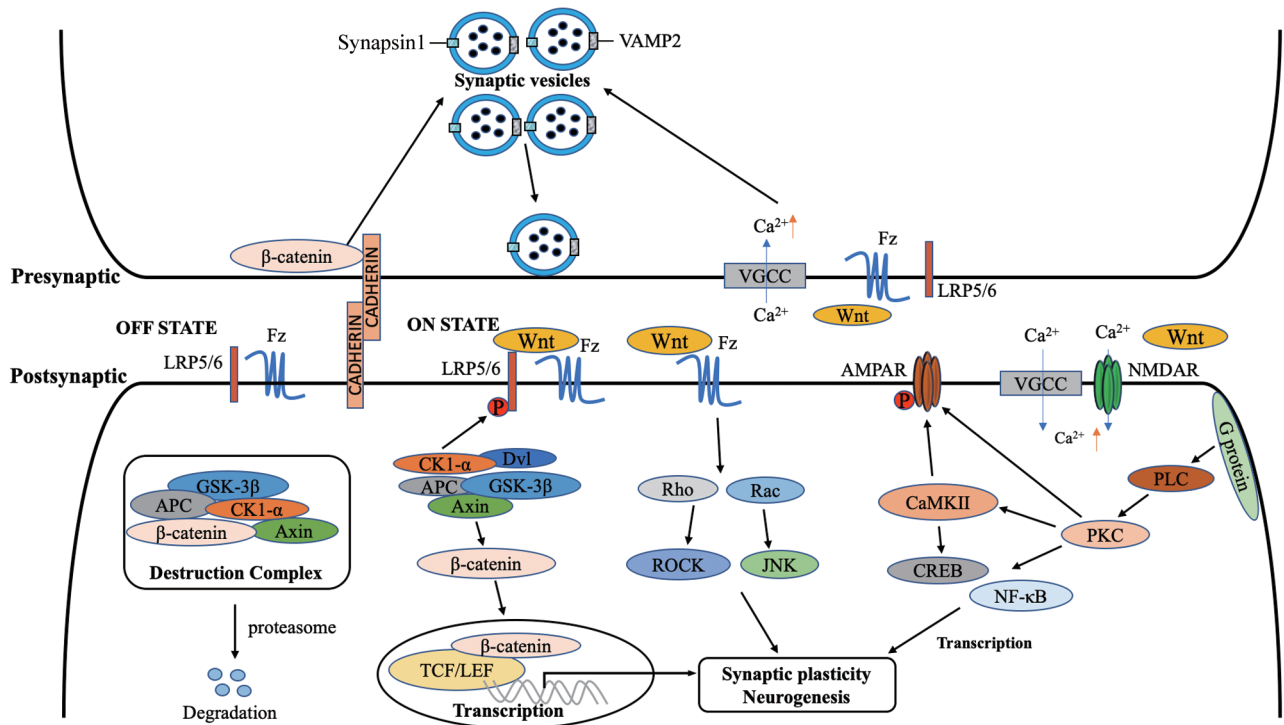
行性疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)中具有重要作用。AD的病理特征是淀粉样蛋白沉积和神经原纤维缠结,认知、记忆等相关神经行为问题的产生<sup>[83]</sup>。Wnt信号在突触可塑性和学习记忆过程中起重要作用,与AD的发病机制密切相关<sup>[84-85]</sup>。

一些研究将典型Wnt信号缺陷与AD联系起来。Wnt拮抗剂Dkk1在AD患者大脑样本和动物模型中升高,提示Wnt通路功能障碍可能导致AD中突触的丢失<sup>[86-87]</sup>。与Dkk1高度相关的Dkk3在AD患者的血浆和脑脊液中升高,支持了在AD期间发生Wnt信号解除的观点<sup>[88]</sup>。总之,这些研究表明典型Wnt通路的功能障碍与AD相关,并提出了Dkk1介导AD特征突触缺失的可能性。实验表明,过表达Dkk1导致兴奋性突触丢失,LTP和海马相关的学习记忆损失,当加入Dkk1抗体后这些表型都得到恢复。Tabatadze等<sup>[50]</sup>发现,Dkk1在大脑海马区表达随年龄而增加,空间记忆下降,重要的是,老年小鼠海马中敲低Dkk1可以增强空间记忆和记忆巩固。

Wnt的表达随年龄变化而改变。例如,Wnt7a/b水平在6~12月龄小鼠海马区表达最高,6月龄以下和12月龄以上的Wnt7a/b表达水平相对低些,Wnt7a/b信号在幼年鼠锥体神经元树突中均匀分布,而在成年和老年鼠树突簇中集中表达<sup>[28]</sup>。研究表明,长期暴露于丰富环境可增加树突棘增强海马可塑性,减轻AD患者A $\beta$ 低聚物的突触毒性并伴随着炎症因子的减少<sup>[89-90]</sup>。Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号的缺失使神经元更容易受到A $\beta$ 诱导的细胞凋亡的影响,而Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号的激活可以挽救A $\beta$ 诱导的神经元死亡和行为缺陷<sup>[83-85,91-93]</sup>。激活经典和非经典Wnt通路都能改善LTP和记忆损伤,Wnt信号通路可能是治疗AD的潜在靶标。

## 5 小结

Wnt信号在神经系统中有重要作用,调节突触前结构和突触活性,包括突触相关蛋白和小泡,调节突触后结构组装和树突棘形态与功能,能增加突触可塑性和提高脑认知功能(图1)。Wnt活性在正常脑环路中是必需的,Wnt信号紊乱就会导致突触可塑性损伤和记忆缺陷。Wnt信号成分在表达时间和蛋白质含量上需严格调控,太多或太少都会导致不同程度的神经功能紊乱。通过加深对Wnt信号通路多样性及其在神经系统中的作用的理,能更好地为AD等神经退行性疾病药物研发打下坚实基础。



Wnt信号通路包括一条经典途径(Wnt/β-连环蛋白信号通路)和两条非经典途径(Wnt/JNK和Wnt/Ca<sup>2+</sup>通路)。Wnt信号通路激活促进Wnt靶基因转录和中枢神经系统相关基因表达, 从而影响突触可塑性和突触发生。Wnt作用于突触前膜增加突触蛋白1和VAMP2聚集, 调节海马突触囊泡的循环, 增加突触小泡释放; 钙黏着蛋白/β-连环蛋白复合物在突触小泡向突触的募集和定位中起作用。

图1 Wnt信号通路在突触结构和功能中的作用

[参 考 文 献]

[1] Nusse R, Clevers H. Wnt/β-catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell*, 2017, 169: 985-99

[2] Kleszcz R. The canonical Wnt pathway. *Postepy Biochem*, 2019, 65: 183-92

[3] Weiner AT, Seebold DY, Torres-Gutierrez P, et al. Endosomal Wnt signaling proteins control microtubule nucleation in dendrites. *PLoS Biol*, 2020, 18: e3000647

[4] de Jaime-Soguero A, Abreu de Oliveira WA, Lluís F. The pleiotropic effects of the canonical Wnt pathway in early development and pluripotency. *Genes (Basel)*, 2018, 9: 93

[5] Khan M, Muzumdar D, Shiras A. Attenuation of tumor suppressive function of FBXO16 ubiquitin ligase activates Wnt signaling in glioblastoma. *Neoplasia*, 2019, 21: 106-16

[6] Abdolmaleki F, Ahmadpour-Yazdi H, Hayat SMG, et al. Wnt network: a brief review of pathways and multifunctional components. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2020, 30: 1-18

[7] Becker J, Wilting J. WNT signaling in neuroblastoma. *Cancers (Basel)*, 2019, 11: 1013

[8] Huang W, Wang P, Shen T, et al. Aluminum trichloride inhibited osteoblastic proliferation and downregulated the Wnt/β-catenin pathway. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 177: 323-30

[9] Hua Y, Yang Y, Li Q, et al. Oligomerization of Frizzled and LRP5/6 protein initiates intracellular signaling for the canonical WNT/β-catenin pathway. *J Biol Chem*, 2018, 293: 19710-24

[10] Khanizadeh S, Hasanvand B, Esmaeil Lashgarian H, et al. Interaction of viral oncogenic proteins with the Wnt signaling pathway. *Iran J Basic Med Sci*, 2018, 21: 651-9

[11] Katoh M, Katoh M. Molecular genetics and targeted therapy of WNT-related human diseases (Review). *Int J Mol Med*, 2017, 40: 587-606

[12] Brandt MM, van Dijk CGM, Chrifi I, et al. Endothelial loss of Fzd5 stimulates PKC/Ets1-mediated transcription of Angpt2 and Flt1. *Angiogenesis*, 2018, 21: 805-21

[13] Pino D, Choe Y, Pleasure SJ. Wnt5a controls neurite development in olfactory bulb interneurons. *ASN Neuro*, 2011, 3: e00059

[14] Wu SY, Yu Q, Lai AL, et al. Pulsed electromagnetic field induces Ca<sup>2+</sup>-dependent osteoblastogenesis in C3H10T1/2 mesenchymal cells through the Wnt-Ca<sup>2+</sup>/Wnt-β-catenin signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503: 715-21

[15] Martineau X, Abed É, Martel-Pelletier J, et al. Alteration of Wnt5a expression and of the non-canonical Wnt/PCP and Wnt/PKC-Ca<sup>2+</sup> pathways in human osteoarthritis osteoblasts. *PLoS One*, 2017, 12: e0180711

[16] Doroudi M, Schwartz Z, Boyan BD. Membrane-mediated actions of 1,25-dihydroxy vitamin D3: a review of the



- roles of phospholipase A<sub>2</sub> activating protein and Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 147: 81-4
- [17] Peineau S, Rabiant K, Pierrefiche O, et al. Synaptic plasticity modulation by circulating peptides and metaplasticity: involvement in Alzheimer's disease. *Pharmacol Res*, 2018, 130: 385-401
- [18] Maguschak KA, Ressler KJ. The dynamic role of  $\beta$ -catenin in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 2012, 62: 78-88
- [19] Sekino Y, Koganezawa N, Mizui T, et al. Role of drebrin in synaptic plasticity. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1006: 183-201
- [20] Ozaka M, Matsumura Y, Ishii H, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and S-1 combination versus gemcitabine alone in the treatment of unresectable advanced pancreatic cancer (Japan Clinical Cancer Research Organization PC-01 study). *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69: 1197-204
- [21] Dityatev A, Dityateva G, Sytnyk V, et al. Polysialylated neural cell adhesion molecule promotes remodeling and formation of hippocampal synapses. *J Neurosci*, 2004, 24: 9372-82
- [22] Cen C, Luo LD, Li WQ, et al. PKD1 promotes functional synapse formation coordinated with N-cadherin in hippocampus. *J Neurosci*, 2018, 38: 183-99
- [23] Takeichi M. The cadherin superfamily in neuronal connections and interactions. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8: 11-20
- [24] Takeichi M, Abe K. Synaptic contact dynamics controlled by cadherin and catenins. *Trends Cell Biol*, 2005, 15: 216-21
- [25] Curry L, Almukhtar H, Alahmed J, et al. Simvastatin inhibits L-type Ca<sup>2+</sup>-channel activity through impairment of mitochondrial function. *Toxicol Sci*, 2019, 169: 543-52
- [26] Theis AK, Rózsa B, Katona G, et al. Voltage gated calcium channel activation by backpropagating action potentials downregulates NMDAR function. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 109
- [27] Liu W, Le Chung C, Wang D, et al. Ca<sup>2+</sup>/CaM/CaMK signaling is involved in cadmium-induced osteoclast differentiation. *Toxicology*, 2020, 441: 152520
- [28] Gogolla N, Galimberti I, Deguchi Y, et al. Wnt signaling mediates experience-related regulation of synapse numbers and mossy fiber connectivities in the adult hippocampus. *Neuron*, 2009, 62: 510-25
- [29] Varela-Nallar L, Grabowski CP, Alfaro IE, et al. Role of the Wnt receptor Frizzled-1 in presynaptic differentiation and function. *Neural Dev*, 2009, 4: 41
- [30] Cerpa W, Godoy JA, Alfaro I, et al. Wnt-7a modulates the synaptic vesicle cycle and synaptic transmission in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2008, 283: 5918-27
- [31] Avila ME, Sepúlveda FJ, Burgos CF, et al. Canonical Wnt3a modulates intracellular calcium and enhances excitatory neurotransmission in hippocampal neurons. *J Biol Chem*. 2010, 285: 18939-47
- [32] Hiester BG, Galati DF, Salinas PC, et al. Neurotrophin and Wnt signaling cooperatively regulate dendritic spine formation. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 56: 115-27
- [33] Varela-Nallar L, Alfaro IE, Serrano FG, et al. Wingless-type family member 5A (Wnt-5a) stimulates synaptic differentiation and function of glutamatergic synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 21164-9
- [34] Chen CM, Orefice LL, Chiu SL, et al. Wnt5a is essential for hippocampal dendritic maintenance and spatial learning and memory in adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114: E619-28
- [35] Cuitino L, Godoy JA, Fariás GG, et al. Wnt-5a modulates recycling of functional GABAA receptors on hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2010, 30: 8411-20
- [36] Cerpa W, Fariás GG, Godoy JA, et al. Wnt-5a occludes A $\beta$  oligomer-induced depression of glutamatergic transmission in hippocampal neurons. *Mol Neurodegener*, 2010, 5: 3
- [37] Fariás GG, Alfaro IE, Cerpa W, et al. Wnt-5a/JNK signaling promotes the clustering of PSD-95 in hippocampal neurons. *J Biol Chem*, 2009, 284: 15857-66
- [38] Yu X, Malenka RC.  $\beta$ -catenin is critical for dendritic morphogenesis. *Nat Neurosci*, 2003, 6: 1169-77
- [39] Cohen S, Greenberg ME. Communication between the synapse and the nucleus in neuronal development, plasticity, and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2008, 24: 183-209
- [40] Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science*, 2001, 294: 1030-8
- [41] Cerpa W, Gambrill A, Inestrosa NC, et al. Regulation of NMDA-receptor synaptic transmission by Wnt signaling. *J Neurosci*, 2011, 31: 9466-71
- [42] Zhang GL, Zhang J, Li SF, et al. Wnt-5a prevents A $\beta$ -induced deficits in long-term potentiation and spatial memory in rats. *Physiol Behav*, 2015, 149: 95-100
- [43] Joseph M, Anglada-Huguet M, Paesler K, et al. Anti-aggregant tau mutant promotes neurogenesis. *Mol Neurodegener*, 2017, 12: 88
- [44] Fariás GG, Vallés AS, Colombres M, et al. Wnt-7a induces presynaptic colocalization of  $\alpha$ 7-nicotinic acetylcholine receptors and adenomatous polyposis coli in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2007, 27: 5313-25
- [45] Ciani L, Boyle KA, Dickins E, et al. Wnt7a signaling promotes dendritic spine growth and synaptic strength through Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase II. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 10732-7
- [46] Hall AC, Lucas FR, Salinas PC. Axonal remodeling and synaptic differentiation in the cerebellum is regulated by WNT-7a signaling. *Cell*, 2000, 100: 525-35
- [47] Bamji SX, Rico B, Kimes N, et al. BDNF mobilizes synaptic vesicles and enhances synapse formation by disrupting cadherin- $\beta$ -catenin interactions. *J Cell Biol*, 2006, 174: 289-99
- [48] Qu Q, Sun G, Murai K, et al. Wnt7a regulates multiple steps of neurogenesis. *Mol Cell Biol*, 2013, 33: 2551-9
- [49] Ahmad-Annuar A, Ciani L, Simeonidis I, et al. Signaling across the synapse: a role for Wnt and Dishevelled in

- presynaptic assembly and neurotransmitter release. *J Cell Biol*, 2006, 174: 127-39
- [50] Tabatadze N, Tomas C, McGonigal R, et al. Wnt transmembrane signaling and long-term spatial memory. *Hippocampus*, 2012, 22: 1228-41
- [51] Peng YR, He S, Marie H, et al. Coordinated changes in dendritic arborization and synaptic strength during neural circuit development. *Neuron*, 2009, 61: 71-84
- [52] Budnik V, Salinas PC. Wnt signaling during synaptic development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, 21: 151-9
- [53] Rosso SB, Sussman D, Wynshaw-Boris A, et al. Wnt signaling through Dishevelled, Rac and JNK regulates dendritic development. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 34-42
- [54] Paganoni S, Bernstein J, Ferreira A. Ror1-Ror2 complexes modulate synapse formation in hippocampal neurons. *Neuroscience*, 2010, 165: 1261-74
- [55] Varela-Nallar L, Parodi J, Farias GG, et al. Wnt-5a is a synaptogenic factor with neuroprotective properties against A $\beta$  toxicity. *Neurodegener Dis*, 2012, 10: 23-6
- [56] Sahores M, Gibb A, Salinas PC. Frizzled-5, a receptor for the synaptic organizer Wnt7a, regulates activity-mediated synaptogenesis. *Development*, 2010, 137: 2215-25
- [57] Chen CY, Chen YT, Wang JY, et al. Postsynaptic Y654 dephosphorylation of  $\beta$ -catenin modulates presynaptic vesicle turnover through increased N-cadherin-mediated transsynaptic signaling. *Dev Neurobiol*, 2017, 77: 61-74
- [58] Stan A, Pielarski KN, Brigadski T, et al. Essential cooperation of N-cadherin and neuroligin-1 in the transsynaptic control of vesicle accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 11116-21
- [59] Krueger SR, Kolar A, Fitzsimonds RM. The presynaptic release apparatus is functional in the absence of dendritic contact and highly mobile within isolated axons. *Neuron*, 2003, 40: 945-57
- [60] Bamji SX, Shimazu K, Kimes N, et al. Role of  $\beta$ -catenin in synaptic vesicle localization and presynaptic assembly. *Neuron*, 2003, 40: 719-31
- [61] Li MY, Miao WY, Wu QZ, et al. A critical role of presynaptic cadherin/catenin/p140cap complexes in stabilizing spines and functional synapses in the neocortex. *Neuron*, 2017, 94: 1155-72
- [62] Okuda T, Yu LM, Cingolani LA, et al.  $\beta$ -catenin regulates excitatory postsynaptic strength at hippocampal synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 13479-84
- [63] Ramírez VT, Ramos-Fernández E, Henríquez JP, et al. Wnt-5a/Frizzled9 receptor signaling through the G $\alpha_o$ -G $\beta\gamma$  complex regulates dendritic spine formation. *J Biol Chem*, 2016, 291: 19092-107
- [64] Lanoue V, Langford M, White A, et al. The Wnt receptor Ryk is a negative regulator of mammalian dendrite morphogenesis. *Sci Rep*, 2017, 7: 5965
- [65] Lu W, Yamamoto V, Ortega B, et al. Mammalian Ryk is a Wnt coreceptor required for stimulation of neurite out growth. *Cell*, 2004, 119: 97-108
- [66] Vargas JY, Ahumada J, Arrázola MS, et al. WASP-1, a canonical Wnt signaling potentiator, rescues hippocampal synaptic impairments induced by A $\beta$  oligomers. *Exp Neurol*, 2015, 264: 14-25
- [67] McLeod F, Bossio A, Marzo A, et al. Wnt signaling mediates LTP-dependent spine plasticity and AMPAR localization through Frizzled-7 receptors. *Cell Rep*, 2018, 23: 1060-71
- [68] Murase S, Mosser E, Schuman EM. Depolarization drives  $\beta$ -catenin into neuronal spines promoting changes in synaptic structure and function. *Neuron*, 2002, 35: 91-105
- [69] Karalay O, Doberauer K, Vadodaria KC, et al. Prospero-related homeobox 1 gene (Prox1) is regulated by canonical Wnt signaling and has a stage-specific role in adult hippocampal neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 5807-12
- [70] Mardones MD, Andaur GA, Varas-Godoy M, et al. Frizzled-1 receptor regulates adult hippocampal neurogenesis. *Mol Brain*, 2016, 9: 29
- [71] Jang MH, Bonaguidi MA, Kitabatake Y, et al. Secreted frizzled-related protein 3 regulates activity-dependent adult hippocampal neurogenesis. *Cell Stem Cell*, 2013, 12: 215-23
- [72] Okamoto M, Inoue K, Iwamura H, et al. Reduction in paracrine Wnt3 factors during aging causes impaired adult neurogenesis. *FASEB J*, 2011, 25: 3570-82
- [73] Zhu Y, Demidov ON, Goh AM, et al. Phosphatase WIP1 regulates adult neurogenesis and WNT signaling during aging. *J Clin Invest*, 2014, 124: 3263-73
- [74] Qiu CW, Liu ZY, Hou K, et al. Wip1 knockout inhibits neurogenesis by affecting the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in focal cerebral ischemia in mice. *Exp Neurol*, 2018, 309: 44-53
- [75] Miranda CJ, Braun L, Jiang Y, et al. Aging brain microenvironment decreases hippocampal neurogenesis through Wnt-mediated survivin signaling. *Aging Cell*, 2012, 11: 542-52
- [76] Titley HK, Brunel N, Hansel C. Toward a neurocentric view of learning. *Neuron*, 2017, 95: 19-32
- [77] Marzo A, Galli S, Lopes D, et al. Reversal of synapse degeneration by restoring Wnt signaling in the adult hippocampus. *Curr Biol*, 2016, 26: 2551-61
- [78] Tabatadze N, McGonigal R, Neve RL, et al. Activity-dependent Wnt 7 dendritic targeting in hippocampal neurons: plasticity- and tagging-related retrograde signaling mechanism? *Hippocampus*, 2014, 24: 455-65
- [79] Xu N, Zhou WJ, Wang Y, et al. Hippocampal Wnt3a is necessary and sufficient for contextual fear memory acquisition and consolidation. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 4062-75
- [80] Seib DR, Corsini NS, Ellwanger K, et al. Loss of Dickkopf-1 restores neurogenesis in old age and counteracts cognitive decline. *Cell Stem Cell*, 2013, 12: 204-14
- [81] Liu CC, Tsai CW, Deak F, et al. Deficiency in LRP6-mediated Wnt signaling contributes to synaptic abnormalities and amyloid pathology in Alzheimer's disease. *Neuron*, 2014, 84: 63-77
- [82] Tai CY, Mysore SP, Chiu C, et al. Activity-regulated



- N-cadherin endocytosis. *Neuron*, 2007, 54: 771-85
- [83] Wang C, Shou Y, Pan J, et al. The relationship between cholesterol level and Alzheimer's disease-associated APP proteolysis/A $\beta$  metabolism. *Nutr Neurosci*, 2019, 22: 453-63
- [84] Jia L, Piña-Crespo J, Li Y, et al. Restoring Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is a promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Mol Brain*, 2019, 12: 104
- [85] Palomer E, Buechler J, Salinas PC, et al. Wnt signaling deregulation in the aging and Alzheimer's brain. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 227
- [86] Caricasole A, Copani A, Caraci F, et al. Induction of Dickkopf-1, a negative modulator of the Wnt pathway, is associated with neuronal degeneration in Alzheimer's brain. *J Neurosci*, 2004, 24: 6021-7
- [87] Rosi MC, Luccarini I, Grossi C, et al. Increased Dickkopf-1 expression in transgenic mouse models of neurodegenerative disease. *J Neurochem*, 2010, 112: 1539-51
- [88] Zenzmaier C, Marksteiner J, Kiefer A, et al. Dkk-3 is elevated in CSF and plasma of Alzheimer's disease patients. *J Neurochem*, 2009, 110: 653-61
- [89] Li S, Jin M, Zhang D, et al. Environmental novelty activates  $\beta_2$ -adrenergic signaling to prevent the impairment of hippocampal LTP by A $\beta$  oligomers. *Neuron*, 2013, 77: 929-41
- [90] Zhang Y, Wang G, Wang L, et al. The short-term improvements of enriched environment in behaviors and pathological changes of APP/PS1 mice via regulating cytokines. *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14: 2003-11
- [91] Esposito G, De Filippis D, Carnuccio R, et al. The marijuana component cannabidiol inhibits  $\beta$ -amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/ $\beta$ -catenin pathway rescue in PC12 cells. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84: 253-8
- [92] Quintanilla RA, Muñoz FJ, Metcalfe MJ, et al. Trolox and 17 $\beta$ -estradiol protect against amyloid  $\beta$ -peptide neurotoxicity by a mechanism that involves modulation of the Wnt signaling pathway. *J Biol Chem*, 2005, 280: 11615-25
- [93] Alvarez AR, Godoy JA, Mullendorff K, et al. Wnt-3a overcomes  $\beta$ -amyloid toxicity in rat hippocampal neurons. *Exp Cell Res*, 2004, 297: 186-96