

# 【PLoS Genetics】Hippo信号通路成员VGLL4对心脏瓣膜发育有重要作用

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”。此研究揭示了VGLL4在心脏瓣膜发育中以及出生后稳态维持过程中具有重要功能。南模生物为该研究构建了VGLL4-EGFP小鼠模型。

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”。此研究揭示了VGLL4在心脏瓣膜发育中以及出生后稳态维持过程中具有重要功能。**南模生物为该研究构建了VGLL4-EGFP小鼠模型。**

心脏瓣膜在心脏中起到单向阀门的作用，心脏瓣膜的异常会影响血流的正常流动，从而增加心脏负担，导致心力衰竭。因此研究心脏瓣膜的发育以及细胞稳态的维持，对心脏瓣膜病的预防和治疗具有重要意义。

Hippo信号通路是一条经典的调控器官发育的信号通路，VGLL4作为该通路的一个新成员在心血管领域的功能有待研究。

研究人员首先通过构建**VGLL4全身敲除小鼠**观察VGLL4对心脏瓣膜的功能是否有影响。实验发现VGLL4全身敲除小鼠大部分会出生前死亡，而部分存活的小鼠体型偏小、有严重的心肌肥大，还伴有心脏血液回流以及心脏瓣膜异常增厚症状。该增厚现象是由于瓣膜间充质细胞过度增殖导致，提示VGLL4对心脏瓣膜有重要作用。

随后研究人员对于VGLL4的调控作用进行了深入研究。首先通过构建**VGLL4-EGFP荧光报告小鼠**观察VGLL4的表达位置及时间，发现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动脉瓣膜中，提示VGLL4可能在心脏瓣膜发育和出生后稳态维持过程中具有重要功能。后续通过组织特异性敲除VGLL4发现VGLL4主要调节心内膜来源的瓣膜间充质细胞增殖。该研究首次阐明了Hippo信号通路在瓣膜发育以及稳态调节过程中有重要功能，为心脏瓣膜疾病的预防和治疗提供新靶点。

南模生物为该研究构建了VGLL4-EGFP小鼠模型，将Vgll4-EGFP-Wpre-polyA敲入在Vgll4基因的起始密码处，表达Vgll4-EGFP融合蛋白，从而通过EGFP的表达直观地监测Vgll4的表达时间和位置。见下图。

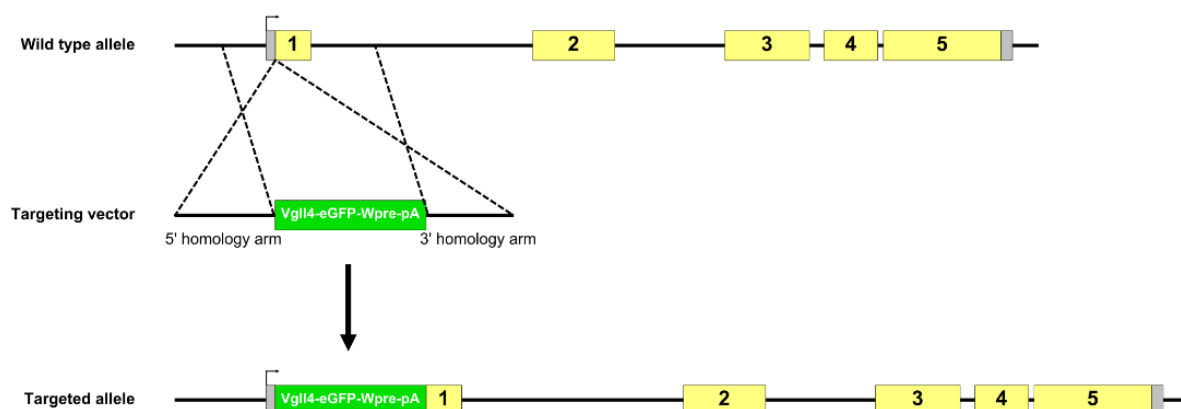


图1: VGLL4-EGFP小鼠模型的构建策略

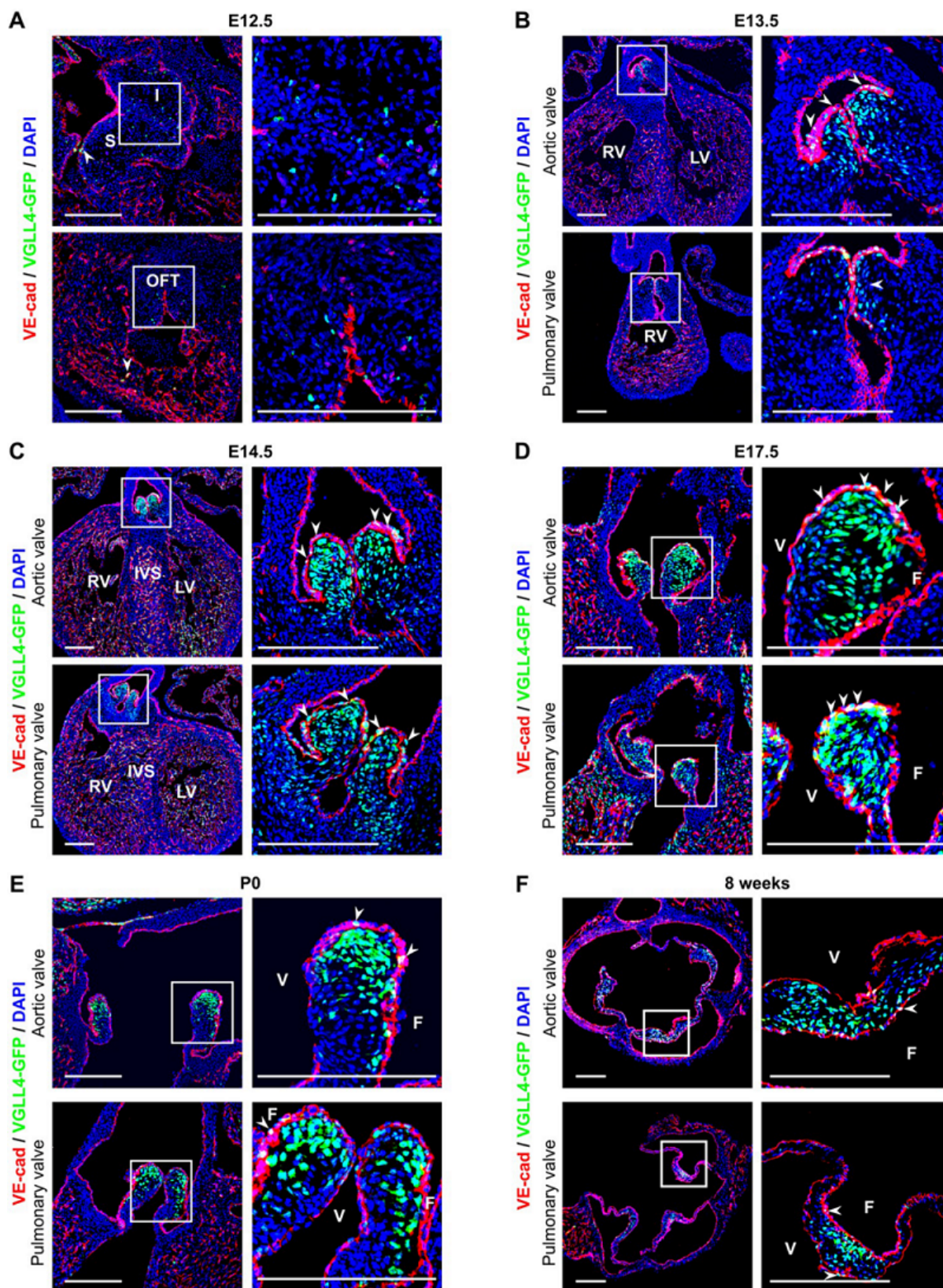


图2: VGLL4-EGFP的表达检测

[点击此处查看更多荧光示踪小鼠。](#)

---

## 小编划重点：基因敲入小鼠的使用优势

基因敲入(Knockin)是在基因组特定位置引进特定的突变或外源基因；

- 敲入特定的突变可以模拟人类遗传疾病模型；
- 敲入报告基因(如 EGFP、mRFP、mCherry、mYFP 或 LacZ 等)，有融合表达和非融合表达两种，这两种都能直观反映内源基因的表达情况，而融合表达能进行蛋白亚定位。
- 敲入功能性元件（如 Cre、Dre 等），能够帮助我们构建细胞或组织特异性的 Cre 或 Dre 小鼠。