

· 专论与综述 ·

缝隙连接蛋白 43 研究进展 *

李艳燕 张 博 韩 峰 刘中洋 金发光[△]

(第四军医大学唐都医院呼吸内科 陕西 西安 710038)

摘要 缝隙连接蛋白(Connexin, Cx)组成缝隙连接通道发挥其通讯功能,其本身也对细胞的生长、分化、凋亡、肿瘤具有调节作用。缝隙连接蛋白 43(Cx43)在肺泡上皮和肺血管内皮高表达,在多种肺损伤的病理过程中起重要作用,因此成为研究热点。Cx43 的表达和功能受多种因素的调节,丝裂原激活的蛋白激酶(MAPKs)是主要的调节途径。本文就 Cx43 在肺的病理生理过程中的作用及 MAPK 对其调节作用进行综述。

关键词 缝隙连接蛋白 43 肺损伤

中图分类号 Q591.9 Q51 Q75 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)19-3731-03

Progress on Connexin43*

LI Yan-yan, ZHANG Bo, HAN Feng, LIU Zhong-yang, JIN Fa-guang[△]

(Department of Internal Respiratory, Tangdu Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT: Connexin43 (Cx43) is the main component of gap junctions in alveolar epithelium and capillary endothelium, which is essential for intercellular information communication function. Cx43 is closely related to cell development, apoptosis. Cx43 is ubiquitous in both alveolar epithelial and endothelial cells, which is known as gap junction un-communication function. The expression of Cx43 in the lung can be altered in lung injuries such as radiation-induced pulmonary fibrosis, lipopolysaccharide or bleomycin-induced lung injury, and even in lung cancer. Cx43 was regulated by Mitogen-activated protein kinase (MAPK) in pathological lungs. Therefore, Cx43 is thought to be a new therapeutic target to pulmonary disease.

Key words: Connexins; Lung injury

Chinese Library Classification (CLC): Q591.9, Q51, Q75 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)19-3731-03

缝隙连接蛋白是构成细胞间缝隙连接的基本结构和功能的一类膜蛋白。每六个连接蛋白(gap junction proteins, Connexins, Cxs)单体形成同源六聚体,称为连接子,每个连接子中央有一个亲水性孔道,两侧膜上连接子端端相连,使亲水性孔道对接,形成缝隙连接通道(gap junction channel, GJC),允许分子量小于 1KD 的小分子物质如 Ca^{2+} 、cAMP、cGMP 等自由通过,从而形成缝隙连接的细胞间通讯功能(gap junction intercellular communication, GJIC)^[1]。此外,新近研究显示缝隙连接蛋白对细胞的生长、分化、凋亡和肿瘤的形成等有重要调节作用,又被称为缝隙连接的非通讯功能。以往 Cxs 在心脏、中枢神经系统广为关注,近年来 Cxs 在肺组织中的表达和功能的研究逐渐增多。已知的缝隙连接蛋白家族有 20 多种,在正常肺组织,肺泡上皮细胞主要表达 Cx26、Cx32、Cx43,而内皮细胞则主要表达 Cx37、Cx40、Cx43, Cx43 在肺组织广泛存在,是肺泡上皮细胞的主要连接方式,在多种急性/慢性肺脏病中都涉及 Cxs 的参与^[2-4]。

1 缝隙连接蛋白 43 在肺损伤中的作用

1.1 缝隙连接蛋白与炎症

炎症是一系列复杂的病理过程,包括细胞因子、生长因子、趋化因子的释放,中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞等由血液移至组织间隙的迁移,这些过程需要细胞间通讯功能的协调,缝隙连接形成的跨膜通道为邻近细胞提供直接的物质信息交换途径。研究证明对急性肺损伤炎症反应至关重要的 Ca^{2+} 信号通路受 Cx43 的调节, Cx43 调节的缝隙连接通讯功能为肺组织促炎反应的基础,肺微血管内皮细胞之间的缝隙连接为 Ca^{2+} 提供传导途径^[5,6]。

1.2 缝隙连接蛋白 43 与血管通透性

急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征以呼吸膜屏障功能紊乱和微血管通透性增加为特征^[7]。微血管通透性的增加导致大量富含蛋白的液体由血管渗漏至肺泡腔,加重缺氧和炎症反应,增加急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合症的病死率。有实验报道^[8]在兔的枪伤肺损伤模型中, Cx40 表达减少,缝隙连接通讯功能降低,同时肺微血管通透性增加,并且 Cx40 的表达量与微血管通透性呈负相关。在体外培养的单层血管内皮细胞脂多糖可通过减少 Cx43mRNA 和蛋白的表达增加单层细胞的通透

* 基金项目 陕西省公关项目(2008K14-08) 军队十一五公关项目(08-G102)

作者简介 李艳燕(1985-) 女,硕士研究生,主要研究方向 呼吸衰竭/肺癌,

E-mail yanyan1@fmmu.edu.cn

[△]通讯作者 金发光 E-mail jinfag@fmmu.edu.cn

(收稿日期 2011-12-09 接受日期 2012-01-05)

性,并且Cx43表达与单层血管内皮细胞的通透性呈负相关关系^[9],但是具体机制尚不清楚。Cx26参与气道上皮紧密连接屏障功能的调节但是不影响缝隙连接通讯功能^[10]。Cx36不仅影响肺血管内皮和肺泡上皮的通透性,对血脑屏障也有重要的调节作用。韩冬^[11]等缺血再灌注的实验证明缝隙连接表达的变化影响血脑屏障的通透性,缝隙连接阻断剂辛醇可减低缺血再灌注引起的血脑屏障通透性的增加减轻脑水肿。也有研究报道^[12]创伤后脑水肿与Cx43表达量有关,反义寡核苷酸阻断Cx43可以减轻创伤后脑水肿。Cx36对肺/脑水肿的作用是通过参与细胞骨架还是某种信号通路影响Cx36表达或是多种因素的协同作用等问题还有待进一步确定。

2 缝隙连接蛋白 43 与肺组织与肺的生长、分化、凋亡和肿瘤

最近研究表明Cx43在肺的生长、分化、细胞凋亡和肿瘤过程中起到重要的作用。最新研究^[13]表明在肺形态学上Cx43基因敲除鼠肺泡腔隙减少,肺泡腔隙随Cx43的增多而扩大,而且水通道蛋白5的mRNA表达明显减少,由于缺失Cx43抑制肺泡II型上皮细胞向肺泡I型上皮细胞的分化导致肺泡I型上皮细胞数量明显减少,不仅如此,缺失Cx43基因会导致肺泡表面活性蛋白C(SP-C)的减少和活性减低。此外,Ichimura等研究也证明缝隙连接通讯减少对肺泡表面活性物质的分泌也有不良影响^[14]。急性肺损伤初期肺泡表面活性的减少与较差的临床预后密切相关。

凋亡信号可以通过缝隙连接形成的通道传递给相邻细胞而杀死邻近细胞(旁观者死亡,bystander effect)。Nodin等将星形胶质细胞暴露于死亡因素后,其仍与邻近的正常细胞相偶联直到死亡细胞的包膜完全丧失^[15]。三磷酸肌醇(IP3)通过GJ在细胞间传递,调节凋亡细胞死亡,Cx26表达突变减少具有IP3通透功能的GJ形成,从而抑制凋亡的传播^[16]。有实验证明过量表达的Cx43可以保护星形胶质细胞免受损伤,但是用GJ阻断剂并没有使这种作用消失^[17]。这说明Cx43本身也可以不通过缝隙连接通道和半通道影响细胞的存亡。

Cx43作为肺癌的化学治疗与化学预防的新靶点逐渐受到人们关注。Cx43组成缝隙连接通道,为肿瘤细胞和血管内皮细胞提供连接途径,而缝隙连接通道的功能又受Cx43表达的调控,缝隙连接蛋白的量变和质变都会对肿瘤的发生、分化、侵袭和转移产生影响^[18]。Revilla等发现肿瘤细胞缝隙连接同村功能降低与肿瘤转移有关,高转移能力细胞间的通讯功能明显低于低转移能力的细胞,Cx43蛋白表达越强癌细胞转移能力则越低^[19,20]。

3 缝隙连接与 MAPKs

缝隙连接蛋白的表达受多种因素的调控,目前广泛认同丝裂原激活的蛋白激酶(MAPKs)对缝隙连接蛋白表达的调控。激活的p38下调Cx43的表达进而影响缝隙连接的形成和功能,肿瘤坏死因子 α (TNF- α)抑制Cx43的表达和缝隙链连接的功能也是通过JNK信号途径实现的^[21,22]。糖基化白蛋白作用大动脉血管内皮细胞导致Cx43表达减少和缝隙连接通讯功能的降低,同时激活ERK1/2,而MEK抑制剂PD98059可以上调

Cx43的表达增强缝隙连接的通讯功能^[23]。而Yanbo等研究证明PD98059抑制ERK1/2可以下调Cx43的表达并限制细胞间的过度通讯交流^[24]。虽然目前MAPKs对Cx43的调节作用没有统一结论,但是MAPKs确实参与了Cx43的表达调控和缝隙连接功能的调节。

4 展望

综上所述,缝隙连接蛋白主要从两个反面发挥作用:组成缝隙连接通道行使其通讯功能和缝隙连接蛋白本身的作用。MAPKs对缝隙连接的表达和通讯功能有着重要作用。在今后的研究中,缝隙连接蛋白作为新的实验设计靶点,通过MAPKs干预缝隙连接蛋白的表达和通讯功能,从而发挥其有利的作用,抑制有害功能。

参考文献(References)

- [1] Sohl G, Willecke K. Gap junctions and the connexins protein family [J]. Cardiovasc Res,2004,62(2):228-232
- [2] Kasper M, Traub O, Reimann T, et al. Upregulation of gap junction protein connexin43 in alveolar epithelial cells of rats with radiation-induced pulmonary fibrosis [J]. Histochem Cell Biol, 1996,106 (4):419-424
- [3] Fernandez-Cobo M, Gingalewski C, De Maio A. Expression of the connexin 43 gene is increased in the kidneys and the lungs of rats injected with bacterial lipopolysaccharide [J]. Shock,1998,10(2):97-102
- [4] Elzarrad MK, Haroon A, Willecke K, et al. Connexin-43 upregulation in micrometastases and tumor vasculature and its role in tumor cell attachment to pulmonary endothelium[J]. BMC Med,2008,22(6):20
- [5] Parthasarathi K, Ichimura H, Monma E, et al. Connexin43 mediates spread of Ca²⁺-dependent proinflammatory responses in lung capillaries[J]. J Clin Invest,2006,116 (8):2193-2200
- [6] Scheckenbach KE, Crespun S, Kwak BR, et al. Connexin Channel-Dependent Signaling Pathways in Inflammation [J]. J Vasc Res,2011, 48(2):91-103
- [7] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome [J]. N Engl J Med,2000,42(18):1334-1349
- [8] Li Qiang, Zhang Jin-zhou, Liu Hai-long, et al. Connexin40 modulates pulmonary permeability through gap junction channel in acute lung injury after thoracic gunshot wounds[J]. J Trauma,2010,68 (4):802-809
- [9] 明佳,袁侨英,周艳,等.体外LPS诱导血管内皮细胞通透性改变及其与连接蛋白43的关系 [J]. 第三军医大学学报,2010,32(24): 2582-2585
- [10] Ming Jia, Yuan Qiao-ying, Zhou Yan, et al. Effect of LPS on vascular permeability of vascular endothelial cells and role of connexin43 in the process [J]. Acta Academiae Medicinae Militaris Tertiae,2010,32 (24):2582-2585
- [11] Go M, Kojima T, Takano K, et al. Connexin 26 expression prevents down-regulation of barrier and fence functions of tight junctions by Na⁺/K⁺-ATPase inhibitor ouabain in human airway epithelial cell line Calu-3[J]. Exp Cell Res,2006,312 (19):3847-3856
- [12] 韩冬,冯加纯,邓方,等.缝隙连接对大鼠脑缺血再灌注后血脑屏障通透性的影响[J]. 中华神经科杂志,2007,40(7):447-451
- [13] Han Dong, Feng Jia-chun, Deng Fang, et al. Effect of gap junction on

- permeability of blood-brain barrier in rats after cerebral ischemiareperfusion[J]. Chinese Journal of Neurology, 2007, 40(7): 447-451
- [12] 吴中亮, 廖春华, 任宁. 缝隙连接蛋白 43 与创伤后脑水肿相关性研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2008, 7(3): 201-204
Wu Zhong-liang, Liao Chun-hua, Ren Ning. Study on correlation between connexin 43 and brain edema in experimental brain injury[J]. Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research, 2008, 7(3): 201-204
- [13] Nagata K, Masumoto K, Esumi G, et al. Connexin43 plays an important role in lung development[J]. JPediatr Surg, 2009, 44(12): 2296-2301
- [14] Ichimura H, Parthasarathi K, Lindert J, et al. Lung surfactant secretion by interalveolar Ca^{2+} signaling [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2006, 291(4): 596-601
- [15] Nodin C, Nilsson M, Blomstrand F. Gap junction blockage limits intercellular spreading of astrocytic apoptosis induced by metabolic depression[J]. J Neurochem, 2005, 94(4): 1111-1123
- [16] Decrock E, Krysko DV, Vinken M, et al. Transfer of IP (3) through gap junctions is critical, but not sufficient, for the spread of apoptosis [J]. Cell Death Differ, 2011, 176(Epub ahead of print)
- [17] Lin JH, Yang J, Liu S, et al. Connexin mediates gap junction-dependent resistance to cellular injury[J]. J Neurosci, 2003, 23(2): 430-441
- [18] Tate AW, Lung T, Radhakrishnan A, et al. Changes in gap junctional connexin isoforms during prostate cancer progression [J]. Prostate, 2006, 66: 19-31
- [19] Revilla A, Bennett MV, Barrio LC. Molecular determinants of membrane potential dependence in vertebrate gap junction channels [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(26): 14760-14765
- [20] Maass K, Ghanem A, Kin JS, et al. Defective Epidermal Barrier in Neonatal Mice Lacking the C-Terminal Region of Connexin43 [J]. Mol Biol Cell, 2004, 15(10): 4597-4608
- [21] Ogawa T, Hayashi H, Kyoizumi S, et al. Anisomycin downregulates gap-junctional intercellular communication via the p38 MAP-kinase pathway[J]. J Cell Sci, 2004, 117(10): 2087-2096
- [22] C. Tacheau, J. Laboureaud, A. Mauviel, et al. TNF-alpha represses connexin43 expression in HaCat keratinocytes via activation of JNK signaling[J]. J Cell Physiol, 2008, 216(2): 438-444
- [23] Wang CY, Liu HJ, Chen HJ, et al. AGE-BSA down-regulates endothelial connexin43 gap junctions[J]. BMC Cell Biol, 2011, 16: 12-19
- [24] Zhao Yan-bo, Yu Lu, Xu Sheng-jie, et al. Down-regulation of connexin43 gap junction by serum deprivation in human endothelial cells was improved by (-)-Epigallocatechin gallate via ERK MAP kinase pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 404(1): 217-222

• 重要信息 •

《分子影像学》第二版已正式出版发行

卜丽红¹ 戴薇薇²

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院医学影像科 150001 2 人民卫生出版社医药教育出版中心第四编辑室)

由哈尔滨医科大学附属第四医院申宝忠教授主编的《分子影像学》第二版(ISBN 978-7-117-13344-9/R·13345) 一书已于 2010 年 9 月 14 日由人民卫生出版社出版发行。《分子影像学》是国内第一分子影像学大型专著。对于分子影像学的基本概念、基本原理、基本方法和应用概况都有精彩而详细的论述, 充分体现了国际分子影像学的最新进展。

《分子影像学》第二版由著名医学影像学家、中国工程院院士刘玉清教授和美国分子影像学专家、美国医学科学院院士 Sanjiv Sam Gambhir 教授亲自作序。编委会包括美国哈佛大学、斯坦福大学等国外知名院校 7 名专家作为国外编委, 国内多家知名大学、研究中心学术带头人 13 名作为国内编委, 还包括国内外共 40 名专家参与编写。

全书共计 130 余万字, 收录图片 378 幅, 共分基础篇和应用篇。

基础篇共分 10 章, 主要介绍了分子影像学的发展简史, 分子成像的相关概念、基本原理、基本技术和设备等, 内容较第一版更为精准、完善, 覆盖面更加宽泛。着重针对探针合成这一当前分子成像研究的技术瓶颈, 纳入了材料学、生物学和化学等相关技术内容。

应用篇共分 7 章, 着重介绍了分子影像学技术的最新进展和应用情况, 并详细介绍了分子成像在肿瘤、中枢神经系统和心血管系统疾病诊断中的应用情况, 重点阐述了分子成像在监测基因治疗、活体细胞示踪以及新药研发等方面的最新研究进展, 并就分子影像学向临床转化所面临的问题进行了深入剖析。

本书内容系统详实, 深入浅出, 图文并茂, 可读性强。可供医学影像学专业、临床专业学生使用, 并可为临床各学科研究生、临床医师及其他相关生命科学的研究人员提供参考。

《分子影像学》精装本定价 260 元, 全国各大书店有售。