

## · 综述 ·

## 脏器保护与细胞间隙连接(下)

林仲翔 张志谦 赵威

间隙连接是细胞-细胞间的膜通道,它将组织细胞的胞质连通交流信使和营养小分子,形成有空间缓冲性的调节网络,是维持组织器官代谢协同及信号畅通保持内稳定所依赖的重要因素,调控脊椎动物个体发育和组织发生,并普遍存在于成体细胞,在增殖、分化、凋亡及多种功能活动中起重要作用。从其在心、脑及感官功能中的作用发现细胞间通讯具有防护脏器损伤的功能。间隙连接的脏器保护作用新的研究路线,利用近年对间隙连接结构功能调节在分子细胞水平研究的新成就阐明有关机理,将为人类多器官疾病发生机理和预防研究开辟新思路。文接上篇介绍心、肺等脏器保护与细胞间隙连接通讯关系。

## 1 间隙连接与心脏保护

间隙连接细胞间通讯(gap junctional intercellular communication, GJIC)参与心脏发育调节,已先后累积大量证据,包括从低等到高等动物的材料。Cx43是从心肌细胞分离到的主要间隙连接蛋白,并为后来免疫荧光细胞化学和免疫胶体金电镜资料证明,Cx43定位在心肌细胞的间隙连接。心肌细胞表达的Cx43蛋白分子上有多处磷酸化位点,合成后的半寿期为1~2h。大鼠心肌细胞具有快速启动形成膜上间隙连接的能力;培养条件下大鼠心肌细胞在同步搏动前2~20min内即可在细胞膜上形成足够数量具有通讯功能的连接通道,推测是利用原已分布于肌膜上的间隙连接前体所装配<sup>[1-3]</sup>。GJIC传输谷胱甘肽(glutathione, GSH)保护心肌细胞抗超氧毒素损伤<sup>[4]</sup>。氧自由基能够诱发多种心脏损伤,如局部缺血-再灌注性损伤。心肌细胞含有保护性抗氧化物如GSH、过氧化氢酶(catalase)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)。培养的小鼠胚胎心肌细胞经50 $\mu\text{mol/L}$  H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理,心肌细胞自发性搏动中止随后发生不可逆性形态退变伴随胞浆钙离子浓度升

高。但是同样培养的鹌鹑心肌细胞用100 $\mu\text{mol/L}$  H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理既不影响搏动更不引起形态损伤,推测是由于两种动物的心肌细胞内含有不同种类或不同浓度及活性的抗氧化物所致。进一步研究证明,鹌鹑心肌细胞含有高水平的GSH足以耐受100 $\mu\text{mol/L}$  H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理而不受损伤,镶嵌性培养的心肌细胞岛内含有等量的小鼠和鹌鹑来源的心肌细胞,其对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>处理的敏感性及其GSH水平与只由纯鹌鹑心肌细胞形成的细胞岛相同。用放射标记的GSH前体<sup>3</sup>H- $\gamma$ -谷氨酰半胱氨酸乙醚(<sup>3</sup>H- $\gamma$ -glutamylcysteine monoethyl ester, <sup>3</sup>H- $\gamma$ -GCE)预标记细胞共孵育方法证明,GSH和(或)其前体可以经过间隙连接通道,从鹌鹑心肌细胞传输到小鼠心肌细胞内使后者获得抗H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>毒性能力。共孵育的两种动物心肌细胞间形成的CJIC功能,由显微注射荧光染料在细胞间的传输而得到证明。已证明氧自由基是诱导细胞衰老的重要因素,间隙连接传输GSH及其前体表明在抗自由基损伤方面具有对心脏的保护作用<sup>[4]</sup>。大鼠心脏心室细胞培养也证明细胞CJIC的建立使心室细胞的凋亡指数下降,当用心肌细胞间隙连接蛋白Cx43的反义寡核苷酸处理24h使Cx43表达抑制,CJIC功能消失同时凋亡指数明显升高。这里提示至少间隙连接在心肌保护中占有重要的地位<sup>[5]</sup>。心肌细胞与心肌细胞间通过间隙连接耦合是心脏心房扩散的关键途径。心脏发育过程中的心肌细胞,细胞间耦合经历精确有序的调整重分布,与发育中心脏搏动脉冲扩散的速率及放散方向密切相呼应。在许多心脏疾病中这种已建立的心肌细胞间隙连接耦合的分布秩序受到破坏,可能是心率失调的病理因素<sup>[6]</sup>。转基因小鼠由于心脏/神经转录因子HF1b失活引起的电生理异常包括心房多相性、自发心室心动过速和由心率不齐导致的猝死。HF1b失活的转基因小鼠心肌细胞膜间隙连接蛋白Cx43定量分析明显低于野生型对照组。影像学资料进一步发现,Cx43介导的间隙连接耦合拓扑学分布发生明显改变;与冠状动脉密度下降及分支减少在空间上(心室顶部)相关连<sup>[6]</sup>。动物实验证明,低钾诱发心室纤颤

作者单位:100034 北京,北京市肿瘤防治研究所暨北京大学临床肿瘤学院

作者简介:林仲翔,女,医学本科,教授

与心肌细胞耦合丧失范围的扩散有关。值得关注的是抗心率不齐肽(antiarrhythmic peptide, AAP)可以改善培养下心肌细胞搏动频率与其对 GJIC 的增强作用有关<sup>[11]</sup>。新近研制出更稳定的 AAP 类药物 ZS42-0123, 其对代谢应激(乏氧+葡萄糖缺乏)的培养心肌细胞能有效增强去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)诱发的磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)更新, 说明 ZS42-0123 抗心律不齐的作用可能通过增强心肌细胞 GJIC, 使细胞对 NE 诱发 PI 的敏感性提高, 从而对心肌细胞起到保护作用<sup>[7]</sup>。

## 2 间隙连接与肺脏保护

大鼠肺组织表达间隙连接蛋白 Cx43, Cx37。Cx43 可能是人肺组织间隙连接的主要成分之一。电镜资料证明, 人肺肺泡间隔间质细胞(肌成纤维细胞, myofibroblast)由间隙连接相连, 在肺的气道与肺泡上皮细胞都有间隙连接通道。间隙连接介导的细胞间通讯除了在细胞内稳态的维持, 细胞分裂、分化和凋亡的调节中有重要作用外, 还可能协调肺细胞的纤毛扑动及表面活化物的分泌<sup>[8,9]</sup>。人肺细胞 GJIC 功能活跃, 在培养的人肺细胞用 3 种检测 GJIC 功能的方法: ① 划痕标记荧光染料传输技术(scrape-loading and dye transfer, SLDT), 见上篇图 3 和图 4; ② 显微注射荧光染料传输技术(microinjection and dye transfer), 见图 1; ③ 预标记细胞共孵育传输技术, 一致证明正常人肺细胞传输小分子荧光染料可从标记细胞达到周围数级细胞层以上<sup>[10]</sup>。Northern 杂交、Western 免疫印迹和免疫荧光细胞化学定位的结果说明, Cx43 是人肺细胞主要的间隙连接蛋白, 分布在细胞膜间隙连接部位(图 2)的多种肺癌细胞缺乏 GJIC 功能, 用上述方法检测肺癌细胞不传输荧光染料, 同时细胞膜上的间隙连接消失, Cx43 蛋白与 mRNA 都有明显抑制。令人瞩目的是用基因工程技术改善 GJIC 功能可以控制癌细胞的恶性增生, 促使细胞向正常表型逆转。通过基因转染输入肺癌细胞所缺乏的间隙连接 Cx43 cDNA, 获得的稳定表达细胞克隆其 Cx43 表达恢复, Cx43 蛋白荧光小点分布在细胞膜上表明间隙连接结构增多, 荧光染料传输检查其通讯功能增强<sup>[10-13]</sup>。GJIC 功能的维持对于肺细胞防护环境有害因素侵袭的意义已提上研究日程, 这是因为肺功能衰竭往往成为老年人多脏器疾病并发的先导<sup>[14]</sup>, 如何保持肺部健康对于积极防御老年人多脏器疾病有重要意义。预防细胞的提前老化对器官的抗病力

无疑具有重要意义, 然而研究还刚开始。一些生理性信号能活化细胞衰老程序使细胞提前衰老, 这些因素包括癌基因 Ras 产物, 超氧化产生的自由基等, 它们能进一步触发细胞内效应信号, 使胞质内死亡第二信使, 如神经酰胺, 活性氧组分(reactive oxygen species, ROS)和一氧化氮(nitric oxide, NO)的水平升高。上述分子或其前体能通过间隙连接通道在细胞间传输<sup>[15,16]</sup>, 推测当细胞 GJIC 功能良好时, 细胞群体通过交流稀释死亡信使, 使它们在细胞内的单位浓度下降, 对细胞生存能力施行良性调控。反之, 如 GJIC 抑制, 个体细胞所受有害损伤得以发展使细胞衰老加速而死亡。正常细胞在培养条件下的有限增殖能力可以代表体内细胞衰老的模式, 用持续传代培养的人肺细胞, 细胞复制过程的重复使细胞进入复制性衰老; 同时无血清培养基或顺铂处理可诱导细胞凋亡, 获得模拟复制性衰老的细胞模型。在用顺铂处理诱导人肺细胞早老的实验中, 发现凋亡肺细胞的细胞核染色质断裂, P53 过表达, 同时细胞膜上原有的 Cx43 染色阳性间隙连接消减, Cx43 荧光染色小点由细胞膜分布转移到细胞质内。这种分布上的变异表明凋亡肺细胞膜上有功能的间隙连接消失。荧光染料传输实验证明细胞间通讯阴性, 通讯功能抑制(图 3)<sup>[17]</sup>。

## 3 间隙连接与其他脏器保护

报道以在视觉器官、肝脏和骨骼为主。

3.1 视觉器官 不论是发育中还是成熟后的视网膜, GJIC 均参与细胞生命活动的调节。发育中的视网膜间隙连接可能参与细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)的调控<sup>[18]</sup>。新生大鼠视网膜组织体外培养物通过抑制蛋白质合成诱导的细胞凋亡可被阻断间隙连接电耦合的辛醇(octanol)所抑制, 说明间隙连接通道的关闭能使在发育中的视网膜组织细胞凋亡受到抑制。这种效应机理类似胶质细胞通过间隙连接可能传输凋亡前信息的推测; 或在一定意义上类似肿瘤细胞实验性基因治疗中所见通过间隙连接传输死亡效应物质的旁观杀手作用。然而相互矛盾的实验结果也不少, 特别是间隙连接传输的二级信使 cAMP 和 NO 在培养的视网膜组织均有抗凋亡效应, 但却阻断成熟视网膜细胞的间隙连接耦合。反之, 有研究证明, cAMP 对其他类细胞确有促进 GJIC 的作用。看来间隙连接在发育中的视网膜细胞程序性死亡调节中的作用仍需进一步研究。

成熟视网膜的各类细胞都有通过间隙连接形成

的电耦合。染料传输实验证明,水平细胞之间,无长突神经细胞之间,神经节细胞之间和光受体之间都有耦合。有研究证明,成熟视网膜的间隙连接耦合现象不仅在同类细胞之间有,而且也存在于异型细胞如节细胞与无长突神经细胞之间,无长突神经和双极细胞之间,以及杆状与锥体形光受体之间。间隙连接细胞间耦合受到数种神经递质和细胞内二级信使的调节。多巴胺使水平细胞间切断耦合,同时感光野缩小以及AII无长突神经细胞间染料传输功能下降。NO也切断水平细胞的间隙连接耦合,并且使AII无长突神经细胞与锥上双极细胞之间的异型细胞间染料耦合功能下降。多巴胺效应由多巴胺1受体所介导,后者与cAMP相关联;NO则由cGMP介导。体外培养的视网膜移植体cAMP和NO都具有抗凋亡活性,却抑制成熟视网膜神经元的间隙连接耦合。总之,GJIC在调控视网膜细胞对诱导凋亡的敏感性上起到的作用已经积累了一些初步的证据<sup>[18]</sup>。

晶状体是由前上皮细胞层和高度分化的外皮层与中心区晶状体纤维组成的无血管分布的器官。晶状体纤维的终末分化和老龄化均有明显的形态学改变。当新生细胞产生出现于晶状体外沿,老的细胞即被推向内并失去胞核与细胞器。由于它们一直存在于晶状体内,最中心的细胞与机体寿命一样长。晶状体细胞的存活依赖于中心细胞与晶状体表面细胞间通过一大片间隙连接网络进行的细胞间通讯,

有利于整个器官内代谢产物与离子的交换。以上说明GJIC功能的维护对于晶状体生命功能是极其重要的<sup>[19]</sup>。最近研究结果发现,晶状体间隙连接蛋白可能是凋亡水解酶的直接底物,与晶状体发育分化有关的间隙连接蛋白是Cx50(哺乳类)或Cx45.6(鸡),其突变与人类晶状体白内障家族疾病有关。小鼠Cx50基因缺陷不仅诱发晶状体白内障,而且会导致小眼症和晶状体缩小。用体外培养的鸡晶状体细胞模拟晶状体分化与成熟过程的实验模式,证明凋亡水解酶半胱冬酶-3(Caspase-3)样蛋白酶裂解晶状体间隙连接蛋白,产生类似个体发育过程中晶状体间隙连接蛋白缺陷突变产物,而这种改变可以由酪蛋白激酶II-介导的磷酸化所调节<sup>[19]</sup>。此发现不仅有很强的理论意义,更为保护晶状体的损伤性衰老提示了应用性研究方向。

3.2 肝脏 胆碱(choline)不仅是人类食物的重要营养成分,且大量资料表明,胆碱的有无与培养条件下或整体肝脏的细胞周期进程改变及凋亡有密切联系<sup>[20]</sup>。培养的肝细胞胆碱缺乏(choline deficiency, CD)使细胞膜磷脂酰胆碱(phosphatidylcholine, PC)合成率与磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine)和PC微脂粒相比相对下降。CD性凋亡信号可能依赖细胞膜磷脂成分的变化,此外,GJIC在CD性凋亡中的角色引人关注。最近用培养的大鼠肝细胞WB系证明CD性凋亡条件下,间隙连接蛋白Cx43

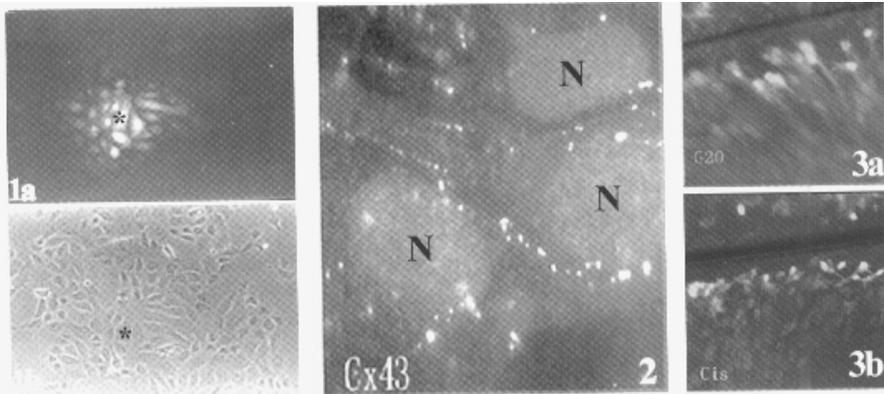


图1 1a 荧光显微镜相片,显微注射荧光染料传输,从被注射的标记细胞(星号)向外周传输约5级,示培养肺细胞GJIC功能强。1b 与1a同一视野的细胞相差显微镜相片(星号标记被注射细胞,180×)  
图2 肺细胞Cx43免疫荧光细胞化学染色。荧光小点连成线条分布在细胞-细胞交界的膜区,代表间隙连接分布密集(1500×,N示核的位置)  
图3 3a 连续传代第20代培养肺细胞,染料传输功能下降(与上篇图4第8代肺细胞比);3b 顺铂(10μmol/L,24h)诱导肺细胞衰老,染料传输抑制,表明间隙连接功能下降或缺陷(3a,3b,214×)

保留在细胞质的 golgi/ER 区,用荧光染料预标记 [钙黄绿素 (calcein)AM/DilC18] 传输检测技术发现凋亡肝细胞的 GJIC 下降。但当细胞在 CD 性凋亡时同时加入 8-Br-cAMP, Cx43 恢复分布到细胞膜上,细胞的 GJIC 上升,凋亡被抑制。说明非生瘤性肝上皮细胞的 CD 性凋亡伴有 Cx43 与 GJIC 的改变<sup>[20]</sup>。

**3.3 骨骼** 骨细胞埋藏在矿物性骨基质内,相互之间以及与骨表面细胞之间的通讯主要通过间隙连接通道,其蛋白成分是 Cx43。研究表明,骨骼的骨细胞网络具有扩增传导骨骼表面细胞承受的机械张力,发现微损伤以启动骨架组织结构的重新调整和修复功能的作用。利用体外培养的骨细胞 MLO-Y4 系,在液体流动张力刺激下,细胞形态改变,Cx43 重新分布,间隙连接耦合增强<sup>[21]</sup>。液流张力的升高主要刺激细胞释放前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandine E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 及环氧合酶-2 的增高, 单用 PGE<sub>2</sub> 处理细胞产生同样促进间隙连接的效应,用 COX-2 抑制剂则能部分阻断液体流动性张力对间隙连接的促进作用,说明在骨细胞对机械负荷产生反应时,所产生的信号可能是通过间隙连接通道播散<sup>[21]</sup>。液流张力对间隙连接的刺激效应部分由新合成释放的 PGE<sub>2</sub> 所介导。这对骨质保护的应用研究有实际意义。最近研究证明,双磷酸盐 (bisphosphates, BPs) 通过刺激细胞外信号调节激酶类 (extracellular signal regulated kinases, ERKs) 抑制骨细胞凋亡,提示这类药物抗骨折效应与其对骨细胞网络的保持作用有关。BPs 药物诱导 ERKs 活化,在促凋亡刺激条件下,保护培养的骨细胞 MLO-Y4 系避免凋亡,这时所发现的不是细胞间接触性完整的间隙连接通道增多,而是每个细胞膜上的半通道增多和开放。已用细胞表面生物素标记方法证明, BPs 使骨细胞的 Cx43 阳性的半间隙连接通道开放<sup>[22]</sup>。间隙连接蛋白家族 (connexins) 是一类双跨膜分子 (图 4), 具有相同的分子构型, 由 4 个跨膜区形成的两个胞外环, 一个胞内环和胞质内的 N 端及 C 端组成。序列同源性位于跨膜区和胞外环, 序列差异性则位于胞内环和 C 端<sup>[23]</sup>。Cx43 的 C 端专一性含有与 Src SH<sub>2</sub> 及 SH<sub>3</sub> 的结合位点。分子剪切突变实验发现, BPs 作用于 Cx43 分子的 C 端 Src 区, ERKs 活化是 Cx43 的下游事件。BPs 对骨细胞的抗凋亡效应仅促使 Cx43 半通道开放, 与骨基质通讯还不足, 而有了 Cx43 介导的不依赖于间隙连接的调节生存信号途径功能则足矣。

**4 展 望**

间隙连接形成的通讯网络遍及哺乳类的各个脏

器和几乎各类细胞, 仅少数细胞, 如循环中的红细胞、精子及有神经分布的成年骨骼肌细胞例外。中枢神经的电突触就是由间隙连接形成的, 通过它们细胞间直接交换离子, 从而同步调控神经元之间的电能活动 (即动作电位); 同时它们为神经细胞之间交换代谢产物和第二信使 (Ca<sup>2+</sup>, IP<sub>3</sub>, cAMP 及 ATP) 提供了途径。在胶质细胞之间或神经元与胶质细胞之间信号分子的交换对于脑组织可能提供短-或长-距离信号通讯途径<sup>[24]</sup>。GJIC 对神经系统的保护作用日渐受到广泛关注, 不仅对认识脑神经活动和疾病发生的物质基础具有重大理论意义, 而且为临床神经保护与疾病预防的应用研究打开了新思路。

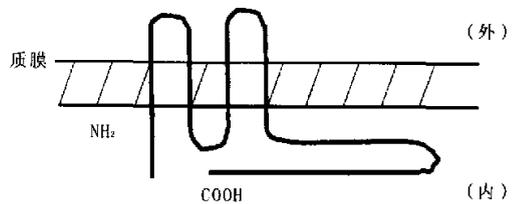


图 4 间隙连接蛋白 Cx43 分子结构示意图<sup>[25]</sup>

至今在啮齿类已发现 15 种间隙连接蛋白 (Cx, 表 1), 每一种 Cx 成员在人类都有其同源物。已知的各种 Cx 成员 (除了 Cx36) 都由一个基因家族编码和享有共同的基因结构和相同的膜拓扑学; 在人类和小鼠的基因组中这些单拷贝基因图谱分布在几个染色体 (Chr) 上包括 Chr X (表 1)。连接蛋白以相互重叠的方式表达在组织内, 一种细胞一般表达一种以上的连接蛋白 Cx 类型。此外, 每个细胞间隙连接的连接子或半通道 (hemichannels) 对另外细胞的亲和性有所选择, 因此形成的完整间隙连接通道可能有不同形式, 如: 同源型通道 (homotypic-), 异源型通道 (heterotypic-), 杂合体通道 (heteromeric-) <sup>[23, 24]</sup>。15 种 Cx 通过以上 3 种形式相互交叉组合, 具有相互兼容的连接蛋白能够形成许多不同构型间隙连接通道, 决定着通道的特性如稳定性、通透性、电压敏感性和单向/双向传导特性。脑组织和其他脏器发育过程中细胞变换 Cx 类型表达水平, 对于器官生理功能具有重要意义, 同样在成体脏器细胞变换 Cx 类型表达水平决定了疾病的病理发展过程, 如肿瘤的发生和逆转, 便是典型例子。这方面的研究不论是基础研究还是应用研究都具有广阔前景。

表 1 哺乳类间隙连接基因(Cx)及染色体分布<sup>[24]</sup>

间隙连接 Cx 成员名称*	人类染色体	小鼠染色体
Cx26	13q11-12	14
Cx30	-	-
Cx30.3	-	4
Cx31	1p35.1	4
Cx31.1	-	4
Cx32	Xq13.1	X
Cx33	-	-
Cx37	1p35.1	4
Cx40	1q21.1	3
Cx43	6q21-23.2	10
Cx45	-	11
Cx46	13q11-12	14
Cx50	1q21.1	13
Cx57	-	4
Cx36	15q14	-

注: \* 按从编码 cDNA 推算的蛋白质分子量千分值放在 Cx 之后取名

## 参 考 文 献

- Beyer EC, Kistler J, Paul DL, et al. Antisera directed against connexin 43 peptides react with a 43-kD protein localized to gap junctions in myocardium and other tissues. *J Cell Biol*, 1990, 108:595-605.
- Rook MB, de Jonge B, Jongsma HJ, et al. Gap junction formation and functional interaction between neonatal rat cardiocytes in culture: a correlative physiological and ultrastructural study. *J Memb Biol*, 1990, 118:179-192.
- Fishman G, Hertzberg EL, Spray DC, et al. Expression of connexin 43 in the developing rat heart. *Circ Res*, 1991, 68:782-787.
- Nakamura TY, Yamamoto J, Kanno Y, et al. Metabolic coupling of glutathione between mouse and quail cardiac myocytes and its protective role against oxidative stress. *Circ Res*, 1994, 74: 806-816.
- Yasui K, Kada K, Hojo M, et al. Cell-to-cell interaction prevents cell death in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*, 2000, 48:68-76.
- Gourdie RG, Norman LW, Barker RR, et al. Remodeling of myocyte connexin43 gap junctions is correlated with anomalous coronary vascularization in a transgenic model of sudden cardiac death. Abstracts of papers presented at the 2001 Intl. Gap Junction Conference, Hawaii. 2001, 113.
- Beck MM, Meier E. ZS42-0123 enhances norepinephrine (NE)-induced phosphoinositol (PI) turnover in cultured cardiomyocytes during metabolic stress. Abstracts of papers presented at the 2001 Intl. Gap Junction Conference, Hawaii. 2001, 132.
- Willecke K, Heynkes R, Daahl E, et al. Mouse connexin 37: cloning and functional expression of a gap junction gene highly expressed in lung. *J Cell Biol*, 1991, 114: 1049-1057.

- Ruch RJ, Porter S, Koffler LD, et al. Defective gap junctional intercellular communication in lung cancer: loss of an important mediator of tissue homeostasis and phenotypic regulation. *Exp Lung Res*, 2001, 27:231-243.
- Zhang ZQ, Zhang WJ, Wang NQ, et al. Suppression of tumorigenicity of human lung carcinoma cells after transfection with connexin 43. *Carcinogenesis*, 1998, 19: 1889-1894.
- 张志谦, 林仲翔, 吕有勇, 等. 间隙连接蛋白 Cx43 在人胚肺和肺癌细胞表达的研究. *生物物理学报*, 1994, 10: 411-416.
- 张志谦, 林仲翔, 王耐勤, 等. 人肺癌细胞转染间隙连接基因 Cx43 间隙连接表达和生长抑制. *科学通报*, 1996, 41: 1501-1504.
- 林仲翔, 张志谦, 王耐勤. 间隙连接基因 Cx43 表达对肺癌细胞体内成瘤生长的抑制. *中华肿瘤杂志*, 1997, 19: 253-255.
- 王士雯. 老年多器官功能不全综合征的肺启动机制. *中华老年多器官疾病杂志*, 2002, 1: 4-6.
- Lundberg AS. Genes involved in senescence and immortalization. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, 12:705-709.
- Young J, Smith JR. Epigenetic aspects of cellular senescence. *Exp Gerontol*, 2000, 35:23-32.
- Zhao W, ZQ Zhang, ZX Lin. Reduced Cx43 expression and dye transfer capacity associated with aging in human lung fibroblasts. Abstracts of papers presented at the 2001 Intl. Gap Junction Conference, Hawaii. 2001, 122.
- Linden R. The anti-death league; associative control of apoptosis in developing retinal tissue. *Brain Res Rev*, 2000, 32:146-158.
- Yin X, Gu S, Jiang JX. The development-associated cleavage of lens connexin 45.6 by caspase-3-like protease is regulated by casein kinase II-mediated phosphorylation. *J Biol Chem*, 2001, 276:34567-34572.
- Craig D, Kuo AJ, Jeong S. cAMP Enhances gap junction formation and reverses choline deficiency apoptosis. *Exp Mol Pathol*, 2001, 71:34-39.
- Cheng B, Kato Y, Zhao S, et al. Mechanical stimulation of gap junctions in bone osteocytes is mediated by prostaglandin E<sub>2</sub>. Abstracts of papers presented at the 2001 Intl. Gap Junction Conference, Hawaii. 2001, 209.
- Plotkin LI, Bellido T. Bisphosphate-induced hemichannel-mediated, anti-apoptosis through the Src/Erk pathway: a gap junction-independent action of connexin 43. Abstracts of papers presented at the 2001 Intl. Gap Junction Conference, Hawaii. 2001, 211.
- Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. *Cell*, 1996, 84(3):381-388.
- Rozental RC, Giaume DC. Gap junctions in the nervous system. *Brain Res Rev*, 2000, 32:11-15.

(收稿日期:2002-03-12)

(本文编辑 周宇虹)