

·综述·

外周神经胶质细胞缝隙连接的表达与功能调控

杨清湖, 白占涛*

(延安大学 生命科学学院; 陕西省区域生物资源保育利用工程技术研究中心; 陕西省红枣重点实验室, 中国陕西 延安 716000)

摘要: 缝隙连接是胞间通道的集合体, 是相邻细胞间的跨膜通道。连接蛋白 Cx29、Cx32 和 Cx46 在施万细胞中表达, Cx43 在施万细胞和卫星胶质细胞中均有表达, 并形成功能性的缝隙连接通道或半通道。缝隙连接蛋白直接或间接参与细胞信号整合, 借助连接蛋白磷酸化及定向突变研究, 其分子调控机制逐步清晰。施万细胞和卫星胶质细胞中连接蛋白及其磷酸化的阐明, 有助于解释其在外周神经胶质中的表达与功能调控。

关键词: 缝隙连接; 施万细胞; 卫星胶质细胞; 连接蛋白; 磷酸化

中图分类号: Q257

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2014)04-0353-05

Expression and Functional Regulation of Gap Junction in Peripheral Glial Cells

YANG Qing-hu, BAI Zhan-tao*

(College of Life Sciences; Shaanxi Engineering & Technological Research Center for Conversation & Utilization of Regional Biological Resources; Shaanxi Provincial Key Lab of Red Dates, Yanan University; Yanan 716000, Shaanxi, China)

Abstract: Gap junctions are collections of plasma membrane channels that connect adjacent cells directly. Connexin 29, connexin 32 and connexin 46 were expressed in Schwann cells, and connexin 43 was expressed both in Schwann cells and satellite glia cells. These connexins consist of gap junction channel or hemichannel to modulate cell signals. The molecular mechanisms of gap junction have been revealed by connexin phosphorylation and orthomutation. Well illumination of connexin expression and phosphorylation in different glial cells would thus be useful to understand functional gap junction in peripheral nerve glial cells.

Key words: gap junctions; Schwann cells; satellite glia cells; connexin; phosphorylation

(*Life Science Research*, 2014, 18(4): 353~357)

缝隙连接(gap junction, GJ)是胞间通道的集合体, 相邻细胞间的跨膜通道, 对胞间小于 1 kD 小分子物质转换起门控作用^[1], 例如离子、第二信使(Ca²⁺、IP₃、cAMP 和 ATP)、营养盐和代谢物。脊椎动物中, 缝隙连接是由头对头锚定在一起的半通道(也称连接子)构成, 每一半通道由 6 个连接蛋白(connexin, Cx)构成聚合体^[1]。每一 Cx 包含 4 个跨膜区(M1-M4)、两个胞外环和 3 个胞质区(分别是 C-端、胞质环、N-端)^[2]。截止目前, 已报道小

鼠基因组中有 20 个连接蛋白基因家族成员(命名为 *Gja/Gjb/Gje*), 人类基因组中有 21 个(命名为 *GJA/GJB/GJE*), 其中小鼠连接蛋白基因中有 19 个与人类的存在直系同源, 且高度保守^[2], 因此, 其表达产物均常以 Connexin 表示。缝隙连接参与机体功能平衡、调节、再生和发展, 如在增殖细胞、心脏细胞、肝细胞、视网膜细胞、晶状体细胞等生理功能中均扮演重要角色, 在外周神经胶质中更是承担着核心调节功能。

收稿日期: 2013-11-13; 修回日期: 2014-04-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81171038); 陕西省科技厅项目(2010JM404; 2011K17-01-04; 2012K01-12); 陕西省教育厅项目(12JS121); 陕西省高水平大学建设专项资金资助项目(2012SXTS06)

作者简介: 杨清湖(1989-), 男, 陕西镇安人, 硕士研究生, 从事细胞生物学研究; *通讯作者: 白占涛(1971-), 男, 陕西西安人, 延安大学教授, 男, 硕士生导师, 博士, 从事膜离子通道结构与功能机制研究, Tel: 0911-2332030, E-mail: ztbai@yau.edu.cn.

外周神经胶质细胞主要包括施万细胞(Schwann cells, SCs)和卫星胶质细胞(satellite glia cells, SGCs)。SCs 包裹在轴突外层, SGCs 分布在神经元周围。SCs 和 SGCs 在外周神经系统中, 通过缝隙连接维持神经细胞稳态、促进突触形成以及神经信号调制^[3,4]。例如, 损伤介导的 Cx43 可塑性是调停神经敏化和放大疼痛反映的重要因素之一^[5,6], Cx43 抑制剂是神经损伤的镇痛剂^[7]。我们新近研究亦显示, 鞘内注射缝隙连接阻断剂显著抑制蝎毒诱致的大鼠持续性自发痛、同侧机械痛敏等痛相关行为, 以及 DRG 中 Cx43、Cx36 和 Cx32 mRNA 的行为学相关时程表达。据此推测, 缝隙连接参与疼痛且在痛发生发展机制中起重要作用。然而, 目前有关外周神经胶质中缝隙连接, 参与功能调控等方面的系统阐述尚少。因此, 本文对缝隙连接蛋白在外周神经胶质中的表达、磷酸化以及其参与的功能调控进行综述, 为今后进一步研究缝隙连接及其潜在功能提供基础理论依据。

1 缝隙连接蛋白在外周神经胶质细胞中的表达

1.1 缝隙连接蛋白在施万细胞中的表达

Jessen 等^[8]报道, 成熟的 SCs 起源于多能神经嵴细胞(neural crest cells, NCC), 其成熟需经历两个短暂阶段: 施万细胞前体(Schwann cell precursors, SCPs)和未成熟施万细胞(immature Schwann cells, ISCs)。目前发现 Cx29、Cx32、Cx43 和 Cx46 在 SCs 细胞中均有表达^[9], 其中 Cx29 和 Cx32 分布在 SCs 旁节(Paranodes)和施-兰氏切迹(Schmidt-Lanterman incisures), 但 Cx29 主要分布在邻近轴突的 SCs 膜, 特别是靠近旁节区^[9]。Cx32 在旁节和施-兰氏切迹形成缝隙连接, 使得相邻轴突与神经元胞质相连, 形成胞间通讯^[10]。Cx43 在 NCC、SCPs 和 ISCs 中均有表达, 但在 NCC 中表达丰度较高, 并在 NCCs 间形成缝隙连接通讯。同时, Cx43 在 SCPs 胞质中也大量存在, 且贯穿整个 SCs 发育过程^[11]。神经损伤后 SCs 中 Cx46 表达量上升, 并且 SCs 的耦合、增殖与 Cx46 mRNA 和蛋白的表达水平密切相关^[12], 表明 SCs 间缝隙连接有助于细胞损伤应答。

1.2 缝隙连接蛋白在卫星胶质细胞中的表达

卫星胶质细胞(SGCs)是脊髓背根神经节(dorsal root ganglia, DRG) 和三叉神经节(trigeminal

ganglia, TG)中最重要的胶质细胞类型。感觉神经元是神经信息处理位点之一, SGCs 是感觉神经元周围的胶质细胞, 紧紧包裹在神经元周围允许小分子物质透过^[13]。SGC 与 SGC 间, SGC 与神经元胞体间, 神经元与神经元间均有缝隙连接偶联, 但神经元与神经元间的偶联程度远低于前两种细胞间偶联方式^[14]。Cx43 在卫星胶质细胞中大量表达, Cx43 组成的 GJ 是相邻 SGC 及与其神经元偶联的主要方式^[15]。

2 缝隙连接在外周神经胶质细胞中的作用

2.1 缝隙连接在施万细胞中的作用

SCs 缝隙连接在周围神经损伤、再生与修复中起关键作用^[3,4]。外周神经损伤后 SCs 被激活, 刺激轴突生长及神经营养因子和转录因子上调^[16,17]。同时, 激活的 SCs 产生胶原蛋白、层粘连蛋白、细胞粘着分子及表达受体, 如 IL-1、N-钙粘蛋白、 γ 整联蛋白以及神经细胞粘附分子(N-CAM)等^[16], 参与损伤应答与修复。此外, SCs 通过缝隙连接调控离子流(Na^+ , K^+)^[18], 参与机体生理调控过程。

Cx29 在 NCC 分化成 SCPs 的过程中开始表达。Cx29 缺陷的小鼠并没有表现出 SCs 紊乱^[9]。在 SCs 中, 对 Cx29 亚结构定位结果表明, 其在神经元和胶质细胞相互作用中具潜在作用^[9]。有证据表明, Cx29 并不形成缝隙连接功能, 但其在 SCs 发育过程中很重要^[19]。Cx29 mRNA 在外周神经中的含量非常丰富, Li 等^[20]利用 Cx29 抗体研究也确定了 Cx29 在坐骨神经中的表达和定位。转染的 HeLa 细胞中存在 Cx29, RT-PCR 和免疫组化分析, 提示了 Cx29 的半通道功能^[20]。Altevogt 等研究发现 Cx29 与轴突膜附近的 $\text{Kv}1.2$ K^+ 通道偶联, 表明 Cx29 半通道参与髓鞘轴浆 K^+ 转运^[19]。因此, Cx29 具半通道活性, 它直接参与髓鞘轴浆 K^+ 转运, 轴突信号转导以及 SCs 增殖分化。

Cx32 蛋白是由 *GJB1/Gjb1* 基因编码的, 目前至少发现 400 种 Cx32 突变体, SCs 上 Cx32 突变导致遗传性周围神经运动和感觉病变综合症-X-连锁腓骨肌萎缩症(X-linked charcot-marie-tooth disease, CMT1X)^[21]。Cx32 突变致使通道功能缺陷, 特别是阻止了第二信使分子的扩散^[22], 从而使相邻细胞功能紊乱。N-端突变导致 Cx32 生物物理特性改变和门控极性反转, 突变半通道两个胞内环上半胱氨酸残基导致通道功能缺失, 而突变胞内环和 C-端区域则影响 pH 门控^[22,23]。转基因小鼠

中突变 SCs Cx32 基因位点 R75W 和 T55I, 不能形成 Cx32 缝隙连接通道功能, 但不会影响其他缝隙连接蛋白的表达 (如 Cx29)^[24]。此外, 突变 Cx32 也会增加非结合膜表面半通道的开放, 降低离子梯度和小的代谢物, 增加 Ca^{2+} 的涌入, 对细胞造成损害^[25]。因此, Cx32 在缝隙连接通道物理特性、门控特性、通道特性以及 Ca^{2+} 信号等功能调控中具有重要作用。

2.2 缝隙连接在卫星胶质细胞中的作用

缝隙连接在神经痛和炎性痛中扮演重要角色, 研究表明 SGCs 通过缝隙连接调控离子浓度^[26]和神经兴奋性^[27]。神经元与 SGCs 间的缝隙连接促进非突触化学递质扩散^[28]。Ohara 等^[29]已证明 SGCs 间是通过缝隙连接偶联, 调节神经细胞周围环境从而维持神经元的稳态。胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达的增加和细胞增殖被用来指示 SGCs 神经损伤应答^[27, 29]。因此, 可以用 GFAP 及连接蛋白来标记伤害刺激下缝隙连接通道的表达变化, 进而为阐明其参与疼痛调控机制提供证据。

外周损伤引起 SGCs 显著改变, Pannese 等^[30] (2003) 切断小鼠坐骨神经导致 DRG 上 SGCs 间偶联增加, 且电镜证据表明这种增加与缝隙连接增加密切相关。神经损伤活化 SGCs, 使 SGCs 间通过缝隙连接偶联, 胶质细胞偶联对胞外高 K^{+} 起缓冲作用, 产生异常神经活性和慢性痛^[31]。神经损伤使得动作电位增加, 从而介导神经释放 ATP 以及激活神经元周围 SGCs 上 P2 受体, 胞质 Ca^{2+} 增加, 产生疼痛^[17]。高 K^{+} 使得 SGCs 间以及 SGCs 与神经元间去极化, 从而使 Ca^{2+} 流入, 神经释放化学信号, 改变胞间偶联^[32]。SGCs 中的缝隙连接蛋白缺陷致使细胞功能紊乱; 采用 RNAi 技术沉默正常大鼠中 Cx43 表达致使胞外 K^{+} 增加, K^{+} 平衡被打破, 引致痛敏增加; 进而, 在神经损伤大鼠中沉默 Cx43, 使得谷氨酸循环途径中断, 可起镇痛作用^[33]。神经损伤后, SGCs 中的缝隙连接大量增加来应对 ATP 和谷氨酸的增加^[34]。此外, 降低正常动物 Cx43 的表达导致自发痛和诱发痛行为^[7, 33]。这些结果表明, SGCs 的 Cx43 缝隙连接通道在疼痛调控中具有重要作用。

3 连接蛋白磷酸化在外周神经胶质细胞中的功能调控

缝隙连接通道受膜电压、pH、连接蛋白磷酸

化等的调控^[35]。连接蛋白磷酸化有助于缝隙连接通道的选择性, 驱动缝隙连接通道内化和降解^[36], 从而使通道激活或失活。不同连接蛋白磷酸化作用不同, 大多连接蛋白磷酸化位点位于 C-端, 极少数位于胞质环, 而 N-端几乎没有^[35]。

3.1 Cx43 磷酸化

Cx43 磷酸化是由多种蛋白激酶介导的动态过程。12-O-十四烷酰佛波醇-13-乙酸酯 (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, TPA) 重叠致使 Cx43 丝氨酸磷酸化从而介导缝隙连接下调和改变 Cx43 SDS-PAGE 迁移率^[37]。激活 PKC 增加 Cx43 磷酸化, 降低缝隙连接通讯, 不同蛋白激酶作用 Cx43 磷酸化位点不同, MAPK 磷酸化 Cx43 C-端丝氨酸 255、279 和 282 位, PKC 磷酸化 Cx43 C-端丝氨酸 368 和 372 位, p34^{cdc2} 磷酸化 Cx43 C-端丝氨酸 262 位, CK1 磷酸化 Cx43 C-端丝氨酸 325、328 和 330 位, PKA 磷酸化 Cx43 C-端丝氨酸 364、365、369 和 373 位, v-Src 磷酸化 Cx43 C-端酪氨酸 247 和 265 位^[35, 38]。且不同磷酸化位点扮演的角色不同, C-端酪氨酸 247 位或 265 位磷酸化降低缝隙连接通讯和 Cx43 的定位^[39], 丝氨酸 325、328 和 330 位磷酸化调控缝隙连接组装^[38]。研究表明, 连接蛋白磷酸化调控细胞周期缝隙连接通讯, 如 PKC 激活介导的 Cx43 磷酸化降低 G_0 期到 S 期缝隙连接通讯, p34^{cdc2} 介导的 Cx43 磷酸化下调 G_2/M 期缝隙连接通讯, S 期和 G_2/M 期磷酸化 Cx43 丝氨酸 368 位降低缝隙连接组装^[36, 37]。胰腺癌细胞中 Cx43 丝氨酸 279 和 282 位的磷酸化能调节其内吞作用和缝隙连接组装^[40]。MAPK 多重磷酸化 Cx43, 致使壁颗粒细胞之间的缝隙连接通道关闭和内化^[41]。

以上证据表明, Cx43 具多重磷酸化位点, 不同位点磷酸化在缝隙连接通道合成、组装、内化以及调控等生理过程中具有重要作用, 且涉及众多生理病理过程, 但其参与调控机制仍不明了。因此, 体内 Cx 磷酸化对胞间信号分子调控蕴含巨大研究空间。

3.2 其他 Cx 磷酸化

Cx 具多重磷酸化位点, 由不同蛋白激酶激活, 调控 GJ 通讯。不同蛋白激酶激活的 Cx 氨基酸磷酸化位点也各有不同, PKA/PKC 激活 Cx32 丝氨酸 233 位, 内皮生长因子受体激酶激活 Cx32 酪氨酸残基^[35]。增加胞内 cAMP 水平或胞内注射 PKC 激活剂均提高 Cx32 磷酸化水平, 影响 GJ 特

性^[42], 激活胞内 PKA 将瞬间增加 Cx32 通道电导, 阻止其被钙蛋白酶水解^[35], 调控通道活性。

现已证明 Cx46 C-端丝氨酸残基 118 位和 493 位可被磷酸化, 激活胞内 PKC 可磷酸化 Cx46 丝氨酸 118 位, 降低了 PKC γ 依赖通讯^[43]。目前关于 Cx46 磷酸化的研究主要集中于视觉晶状体, Cx32 缺失则致使 X-连锁腓骨肌萎缩症, 而在神经系统中调控作用研究的很少, 有关 Cx29 磷酸化问题的报道几乎没有。尽管已明确缝隙连接参与疼痛信号通路^[44], 其机理却不明了。因此, 进一步探明 Cx 磷酸化及其功能调控作用, 仍将是缝隙连接通道研究的主要内容。

4 结语

SCs 和 SGC 是两种重要的外周神经胶质细胞, 缝隙连接通道蛋白缺陷, 将诱发疾病并影响疼痛反应。随着研究的不断深入, 相信外周神经胶质缝隙连接与疼痛的关系将越来越清楚, 将有可能成为疼痛治疗新靶点。目前研究 Cx 多以 RT-PCR、Western-blot、免疫组化的方法, 但仅有少量以磷酸化为靶点, 探究 Cx 的表达特性及功能。而磷酸化在通道选择性、极性方面至关重要, 大多数连接蛋白家族成员中都存在潜在的磷酸化调控作用^[35, 36], 但截止目前也仅 Cx43 磷酸化相对较为清楚, Cx 其他亚型磷酸化的研究则较为滞后。此外, 除磷酸化外, 其他的调控方式也有待深入研究。因此, DRG 与其他功能脑区中 Cx 生理病理功能调控机制的研究仍有巨大的方法学和生物学拓展空间。

参考文献(References):

- [1] GOODENOUGH D A, PAUL D L. Gap junctions[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2009, 1(1): a002576.
- [2] SOHL G, WILLECKE K. Gap junctions and the connexin protein family[J]. Cardiovascular Research, 2004, 62(2): 228–232.
- [3] NUALART-MARTI A, SOLSONA C, FIELDS R D. Gap junction communication in myelinating glia[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 2013, 1828(1): 69–78.
- [4] ALLEN N J, BARRES B A. Neuroscience: Glia—more than just brain glue[J]. Nature, 2009, 457(7230): 675–677.
- [5] RAMI A, VOLKMANN T, WINCKLER J. Effective reduction of neuronal death by inhibiting gap junctional intercellular communication in a rodent model of global transient cerebral ischemia[J]. Experimental Neurology, 2001, 170(2): 297–304.
- [6] de PINA-BENABOU M H, SZOSTAK V, KYROZIS A, et al. Blockade of gap junctions *in vivo* provides neuroprotection after perinatal global ischemia[J]. Stroke; a Journal of Cerebral Circulation, 2005, 36(10): 2232–2237.
- [7] OHARA P T, VIT J P, BHARGAVA A, et al. Evidence for a role of connexin 43 in trigeminal pain using RNA interference *in vivo*[J]. Journal of Neurophysiology, 2008, 100(6): 3064–3073.
- [8] JESSEN K R, MIRSKY R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2005, 6(9): 671–682.
- [9] AHN M, LEE J, GUSTAFSSON A, et al. Cx29 and Cx32, two connexins expressed by myelinating glia, do not interact and are functionally distinct[J]. Journal of Neuroscience Research, 2008, 86(5): 992–1006.
- [10] GOODENOUGH D A, PAUL D L. Beyond the gap: functions of unpaired connexon channels[J]. Nature Reviews Molecular Cell Biology, 2003, 4(4): 285–294.
- [11] LI J, HABBES H W, EIBERGER J, et al. Analysis of connexin expression during mouse Schwann cell development identifies connexin29 as a novel marker for the transition of neural crest to precursor cells[J]. Glia, 2007, 55(1): 93–103.
- [12] CHANDROSS K J, KESSLER J A, COHEN R I, et al. Altered connexin expression after peripheral nerve injury[J]. Molecular and Cellular Neuroscience, 1996, 7(6): 501–518.
- [13] HANANI M. Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function[J]. Brain Research Reviews, 2005, 48(3): 457–476.
- [14] LEDDA M, BLUM E, de PALO S, et al. Augmentation in gap junction-mediated cell coupling in dorsal root ganglia following sciatic nerve neuritis in the mouse[J]. Neuroscience, 2009, 164(4): 1538–1545.
- [15] NAGY J I, DUDEK F E, RASH J E. Update on connexins and gap junctions in neurons and glia in the mammalian nervous system[J]. Brain Research Reviews, 2004, 47(1–3): 191–215.
- [16] EVANS G R. Peripheral nerve injury: a review and approach to tissue engineered constructs[J]. Anatomical Record, 2001, 263(4): 396–404.
- [17] DONG M M, YI T H. Stem cell and peripheral nerve injury and repair[J]. Facial Plastic Surgery, 2010, 26(5): 421–427.
- [18] CHIU S Y. Functions and distribution of voltage-gated sodium and potassium channels in mammalian Schwann cells[J]. Glia, 1991, 4(6): 541–558.
- [19] ALTEVOGT B M, KLEOPA K A, POSTMA F R, et al. Connexin29 is uniquely distributed within myelinating glial cells of the central and peripheral nervous systems[J]. Journal of Neuroscience, 2002, 22(15): 6458–6470.
- [20] LI X, LYNN B D, OLSON C, et al. Connexin29 expression, immunocytochemistry and freeze-fracture replica immunogold labelling (FRIL) in sciatic nerve[J]. European Journal of Neuroscience, 2002, 16(5): 795–806.
- [21] SCHERER S S, XU Y T, MESSING A, et al. Transgenic expression of human connexin32 in myelinating Schwann cells prevents demyelination in connexin32-null mice[J]. Journal of Neuroscience, 2005, 25(6): 1550–1559.
- [22] CHANDROSS K J, KESSLER J A, COHEN R I, et al. Altered connexin expression after peripheral nerve injury[J]. Molecular and Cellular Neuroscience, 1996, 7(6): 501–518.
- [23] KLEOPA K A. The role of gap junctions in Charcot-Marie-Tooth disease[J]. Journal of Neuroscience, 2011, 31(49): 17753–17760.
- [24] SARGIANNIDOU I, VAVLITOU N, ARISTODEMOU S, et al. Connexin32 mutations cause loss of function in Schwann cells and oligodendrocytes leading to PNS and CNS myelination defects[J]. Journal of Neuroscience, 2009, 29(15): 4736–4749.
- [25] ABRAMS C K, BENNETT M V, VERSELIS V K, et al. Voltage opens unopposed gap junction hemichannels formed by a connexin 32 mutant associated with X-linked Charcot-Marie-Tooth disease[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2002, 99(6): 3980–3984.

- [28] PRONK J T, de BRUYNJC, BOS P, *et al.* Anaerobic growth of *Thiobacillus ferrooxidans*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1992, 58(7): 2227–2230.
- [29] PRONK J T, LIEM K, BOS P, *et al.* Energy transduction by anaerobic ferric iron respiration in *Thiobacillus ferrooxidans*[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1991, 57(7): 2063–2068.
- [30] DAS A, ISHRA A K, ROY P. Anaerobic growth on elemental sulfur using dissimilar iron reduction by autotrophic *Thiobacillus ferrooxidans*[J]. *FEMS Microbiology Letters*, 1992, 97(1–2): 167–172.
- [31] DROBNER E, HUBER H, STETTER K O. *Thiobacillus ferrooxidans*, a facultative hydrogen oxidizer[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1990, 56(9): 2922–2923.
- [32] OHMURA N, SASAKI K, MATSUMOTO N, *et al.* Anaerobic respiration using Fe^{3+} , S^0 , and H_2 in the chemolithoautotrophic bacterium *acidithiobacillus ferrooxidans*[J]. *Journal of Bacteriology*, 2002, 184(8): 2081–2087.
- [33] QUATRINI R, LEFIMIL C, HOLMESAND D, *et al.* The ferric iron uptake regulator (Fur) from the extreme acidophile *Acidithiobacillus ferrooxidans*[J]. *Microbiology*, 2005, 151(6): 2005–2015.
- [34] FERRAZ L F C, VERDE L C L, VICENTINI R, *et al.* Ferric iron uptake genes are differentially expressed in the presence of copper sulfides in *Acidithiobacillus ferrooxidans* strain LR[J]. *Antonie van Leeuwenhoek*, 2011, 99(3): 609–617.

(上接第 356 页)

- [26] PANNESE E, LEDDA M, CHERKAS P S, *et al.* Satellite cell reactions to axon injury of sensory ganglion neurons: increase in number of gap junctions and formation of bridges connecting previously separate perineuronal sheaths[J]. *Anatomy and Embryology*, 2003, 206(5): 337–347.
- [27] HUANG T Y, BELZER V, HANANI M. Gap junctions in dorsal root ganglia: possible contribution to visceral pain[J]. *European Journal of Pain*, 2010, 13(1): 49 e1–11.
- [28] GU Y, CHEN Y, ZHANG X, *et al.* Neuronal soma–satellite glial cell interactions in sensory ganglia and the participation of purinergic receptors[J]. *Neuron Glia Biology*, 2010, 6(1): 53–62.
- [29] OHARA P T, VIT J P, BHARGAVA A, *et al.* Gliopathic pain: when satellite glial cells go bad[J]. *Neuroscientist*, 2009, 15(5): 450–463.
- [30] PANNESE E, PROCACCI P. Ultrastructural localization of NGF receptors in satellite cells of the rat spinal ganglia[J]. *Journal of Neurocytology*, 2002, 31(8–9): 755–763.
- [31] VIT J P, OHARA P T, BHARGAVA A, *et al.* Silencing the Kir4.1 potassium channel subunit in satellite glial cells of the rat trigeminal ganglion results in pain-like behavior in the absence of nerve injury[J]. *Journal of Neuro Science*, 2008, 28(16): 4161–4171.
- [32] HUANG T Y, CHERKAS P S, ROSENTHAL D W, *et al.* Dye coupling among satellite glial cells in mammalian dorsal root ganglia[J]. *Brain Research*, 2005, 1036(1–2): 42–49.
- [33] JASMIN L, VIT J P, BHARGAVA A, *et al.* Can satellite glial cells be therapeutic targets for pain control[J]. *Neuron Glia Biology*, 2010, 6(1): 63–71.
- [34] VIDWANS A S, HEWETT S J. Enhanced release of synaptic glutamate underlies the potentiation of oxygen–glucose deprivation–induced neuronal injury after induction of NOS–2[J]. *Experimental Neurology*, 2004, 190(1): 91–101.
- [35] LAMPE P D, LAU A F. The effects of connexin phosphorylation on gap junctional communication[J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2004, 36(7): 1171–1186.
- [36] LAIRD D W. Connexin phosphorylation as a regulatory event linked to gap junction internalization and degradation[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)–Biomembranes*, 2005, 1711(2): 172–182.
- [37] SOLAN J L, LAMPE P D. Connexin43 phosphorylation: structural changes and biological effects[J]. *Biochemical Journal*, 2009, 419(2): 261–272.
- [38] THÉVENIN A F, KOWAL T J, FONG J T, *et al.* Proteins and mechanisms regulating gap–junction assembly, internalization, and degradation[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2013, 28(2): 93–116.
- [39] SOLAN J L, LAMPE P D. Connexin 43 in LA–25 cells with active v–src is phosphorylated on Y247, Y265, S262, S279/282, and S368 via multiple signaling pathways[J]. *Cell Communication and Adhesion*, 2008, 15(1): 75–84.
- [40] JOHNSON K E, MITRA S, KATOCH P, *et al.* Phosphorylation on Ser–279 and Ser–282 of connexin43 regulates endocytosis and gap junction assembly in pancreatic cancer cells[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2013, 24(6): 715–733.
- [41] NORRIS R P, FREUDZON M, MEHLMANN L M, *et al.* Luteinizing hormone causes MAP kinase–dependent phosphorylation and closure of connexin 43 gap junctions in mouse ovarian follicles: one of two paths to meiotic resumption[J]. *Development*, 2008, 135(19): 3229–3238.
- [42] SAEZ J C, MARTINEZ A D, BRANES M C, *et al.* Regulation of gap junctions by protein phosphorylation[J]. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1998, 31(5): 593–600.
- [43] WANG Z, SCHEY K L. Phosphorylation and truncation sites of bovine lens connexin 46 and connexin 50[J]. *Experimental Eye Research*, 2009, 89(6): 898–904.
- [44] WU A, GREEN C R, RUPENTHAL I D, *et al.* Role of gap junctions in chronic pain[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2012, 90(2): 337–345.