

本文引用: 陈嘉佳, 周嘉琪, 夏正远. 连接蛋白 43 在心肌缺血再灌注损伤中的作用及治疗潜力: 结构与电-代谢耦联调控视角 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2026, 34(3): 185-191. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.03.001.

[文章编号] 1007-3949(2026)34-03-0185-07

· 专家论坛 ·

连接蛋白 43 在心肌缺血再灌注损伤中的作用及治疗潜力: 结构与电-代谢耦联调控视角

陈嘉佳¹, 周嘉琪^{1,2}, 夏正远^{3,4,5}

1. 华南理工大学附属第六医院麻醉科, 广东省佛山市 528200; 2. 暨南大学第一附属医院麻醉科, 广东省广州市 510642;
3. 郑州大学附属郑州中心医院麻醉科, 河南省郑州市 450007; 4. 香港大学生物医药技术国家重点实验室, 香港 999077;
5. 湖北省钟祥市官冲博士湾科研与转化培训平台, 湖北省钟祥市 431900

[专家简介] 夏正远, 博士, 教授, 现任郑州大学特聘教授、郑州大学附属郑州中心医院特聘教授及细胞研究与转化中心主任, 澳门科技大学中医学院中西医结合专业博士研究生导师, 加州大学戴维斯分校志愿临床教授。同时担任中国心胸血管麻醉学会理事、英国皇家医学会 Fellow。曾先后在武汉大学附属医院麻醉科、中山大学附属医院麻醉科及香港大学麻醉学系任职。其主要研究方向为心肌缺血再灌注损伤。截至目前, 已在麻醉领域顶尖期刊 *British Journal of Anaesthesia*、*Anesthesiology*, 内分泌与代谢领域权威期刊 *Cell Metabolism*、*Diabetes*, 重症医学权威期刊 *Intensive Care Medicine*, 以及心血管领域顶尖期刊 *European Heart Journal*、*Circulation* 等发表 SCI 研究论文 290 余篇(其中 ESI 高被引论文 6 篇), 论文总被引次数达 32 800 余次, H 指数为 68。曾主持 8 项香港研究资助局 (RGC/GRF) 基金、1 项国际心血管麻醉师学会 (SCA) 课题、1 项香港特区政府医疗卫生研究基金及 1 项香港卓越科学领域 (AoE) 分课题; 此外, 还主持 6 项国家自然科学基金。担任 *Lancet*、*Diabetes*、*EClinicalMedicine* 等 30 余种学术期刊的审稿人, 并受邀成为加拿大卫生研究院、瑞士国家科学基金会及中国国家自然科学基金委员会课题评审专家。其研究成果被 2011 年美国 ACCF/AHA《冠状动脉搭桥手术指南》引用, 推动了相关临床实践与研究进展; 2005 年, 与加拿大 David Ansley 教授共同荣获国际麻醉研究学会临床学者奖。被国际著名医学评级机构 Expertscape 评为 2011—2021 年糖尿病心脏病领域全球 Top 1% (香港 Top 1) 专家; 2020—2024 年连续 5 年入选斯坦福全球 2% 顶尖科学家榜单; 2023 年在中国麻醉医学领域学者学术影响力排名中位列第一。



[摘要] 连接蛋白 43 (Cx43) 是心肌细胞间隙连接的基本单位, 可介导细胞间电信号传导与代谢耦联, 在维持心脏电生理稳定性中发挥关键作用。Cx43 的表达、亚细胞定位及功能状态受多种翻译后修饰的调控, 包括磷酸化、糖基化、乙酰化、泛素化和 S-亚硝基化等。在心肌缺血再灌注损伤过程中, 缺血期 Cx43 去磷酸化引起缝隙连接解耦联, 再灌注时氧化应激促进 Cx43 降解及半通道异常开放, 加剧离子失衡、钙超载和氧化损伤, 最终导致心律失常和心肌细胞死亡。Cx43 在不同亚细胞位置 (如线粒体) 及特定修饰状态下亦表现出心肌保护潜力。该文系统综述了 Cx43 的生物学特性与翻译后修饰, 评估了其通过调控电-代谢耦联参与心肌缺血再灌注损伤的多重机制, 以及作为治疗靶点的应用潜力。

[关键词] 连接蛋白 43; 半通道; 缝隙连接; 翻译后修饰; 心肌缺血再灌注损伤

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The role and therapeutic potential of connexin 43 in myocardial ischemia-reperfusion injury: insights from structural and electro-metabolic coupling regulation

CHEN Jiajia¹, ZHOU Jiaqi^{1,2}, XIA Zhengyuan^{3,4,5}

1. Department of Anesthesiology, the Sixth Affiliated Hospital, School of Medicine, South China University of Technology,

[收稿日期] 2025-07-28

[修回日期] 2025-11-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (82270306)

[作者简介] 陈嘉佳, 硕士研究生, 研究方向为糖尿病心脏病及心肌缺血再灌注损伤, E-mail: lychenjiajia@scut.edu.cn。通信作者夏正远, 博士, 教授, 研究方向为糖尿病心脏病及心肌缺血再灌注损伤, E-mail: zyxia@hku.hk。

Foshan, Guangdong 528200, China; 2. Department of Anesthesiology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510642, China; 3. Department of Anesthesiology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450007, China; 4. State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, the University of Hong Kong, Hong Kong 999077, China; 5. Doctoral Training Platform for Research and Translation, Boshawan, Zhongxiang City, Hubei, Zhongxiang, Hubei 431900, China

[ABSTRACT] Connexin 43 (Cx43) serves as the fundamental component of gap junctions in cardiomyocytes, facilitating intercellular electrical signal transmission and metabolic coupling. It plays a crucial role in maintaining cardiac electrophysiological stability. The expression, subcellular localization, and functional state of Cx43 are regulated by a variety of post-translational modifications, such as phosphorylation, glycosylation, acetylation, ubiquitination, and S-nitrosylation. During myocardial ischemia-reperfusion injury, Cx43 undergoes dephosphorylation during the ischemic phase, leading to gap junction uncoupling. Upon reperfusion, oxidative stress accelerates Cx43 degradation and induces abnormal opening of hemichannels, thereby exacerbating ion imbalance, calcium overload, and oxidative damage, which ultimately contribute to arrhythmias and cardiomyocyte apoptosis. Moreover, Cx43 exhibits cardioprotective potential under specific subcellular localization (e.g., in mitochondria) and particular modification states. This review systematically summarizes the biological characteristics and post-translational modifications of Cx43, and evaluates its multifaceted mechanisms in myocardial ischemia-reperfusion injury through the regulation of electro-metabolic coupling, as well as its potential as a therapeutic target.

[KEY WORDS] connexin 43; hemichannel; gap junction; post-translational modification; myocardial ischemia-reperfusion injury

心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury, MIRI)是急性心肌梗死血运重建后的二次打击,常因冠状动脉粥样硬化导致的慢性管腔狭窄及斑块破裂而加剧,进而引发致死性心律失常与不可逆性心肌坏死^[1]。连接蛋白 43(connexin 43, Cx43)作为心脏电脉冲传递的主要连接蛋白,在 MIRI 进程中呈现出明显的时空动态性和功能双重性。在生理状态下, Cx43 通过形成缝隙连接通道维持心肌细胞间的电耦联和代谢耦联,其功能状态受到多种翻译后修饰的精细调控,包括磷酸化、糖基化、乙酰化、泛素化和 S-亚硝基化等。然而,在缺血再灌注过程中, Cx43 的表达、定位和功能会发生显著改变。尽管再灌注过程中细胞耦联短暂减少限制了心肌坏死,但其可扩大电-代谢紊乱,增加折返性心律失常风险。在离体心脏中观察到,缺血导致活化-恢复区间的分散显著增加,同时加速膜上 Cx43 的去磷酸化和解耦联,使心脏丧失正常的电传导功能。本研究团队近期发现, Cx43 过表达通过铁死亡通路加重 MIRI,而高糖环境诱导的 Cx43 异常翻译后修饰进一步放大再灌注诱发的心律失常^[2]。此外,本研究团队利用大鼠心脏模型进一步证实, Cx43 定位的异常可能归因于 Cx43 SUMO 化修饰,其增强可下调 Cx43 表达,并以自噬途径促进 Cx43 降解^[3]。鉴于 Cx43 在 MIRI 中扮演着复杂且关键的角色,其功能状态的动态变化既参与心肌保护机制,又介导损伤进程。因此,深入解析 Cx43 翻译后修饰的调控网络及其参与 MIRI 的具体机制,对于进一步阐明 MIRI

的发病机制、开发靶向干预策略具有重要意义。

1 Cx43 的生物学特性

1.1 结构与功能

人类 Cx43 表达基因位于 6 号染色体的 6q21-q23.2 区域,由 GJA1 基因编码^[4]。与连接蛋白的其他亚型类似, Cx43 是具有典型的 4 段 α 螺旋跨膜结构(M1-M4),其氨基端(NT)和羧基端(CT)均位于胞质侧,通过两个胞外环(EL1 和 EL2)以及一个胞质环(CL)相连。跨膜结构域和两个细胞外环在连接蛋白家族成员之间高度保守。相比之下,氨基端和羧基端尾部以及胞内环在连接蛋白之间的长度和氨基酸序列上表现出很大差异。氨基端结构域含有多个带正电荷的残基,负责感应电压变化,同时,该区域 α 螺旋构象的动态变化直接调节孔道的开放状态,共同介导快速的电压依赖性门控反应。两个胞外环各含有 3 个保守的半胱氨酸残基,通过分子内二硫键形成刚性结构,以确保半通道间的准确对接以及维持细胞外环境的离子屏障功能。连接蛋白寡聚组装六聚体(即连接子),与相邻连接子对接形成功能性缝隙连接通道。由数百个至数千个缝隙连接通道在细胞膜上高度有序排列形成的六边形晶格状超分子结构,通常称为“缝隙连接斑块”^[5]。胞质环区域在连接蛋白家族中的长度和序列变异较大,参与 pH 敏感性的化学门控,并与羧基端的相互作用构成重要的自调节模块。羧基端结

构域是 Cx43 的主要调控位点,含有 132 个氨基酸和多个磷酸化位点,通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 等激酶介导的磷酸化级联反应,动态调节通道的组装、内化和降解过程,使 Cx43 能够响应各类病理生理刺激并实现快速的功能调整^[6](图 1)。

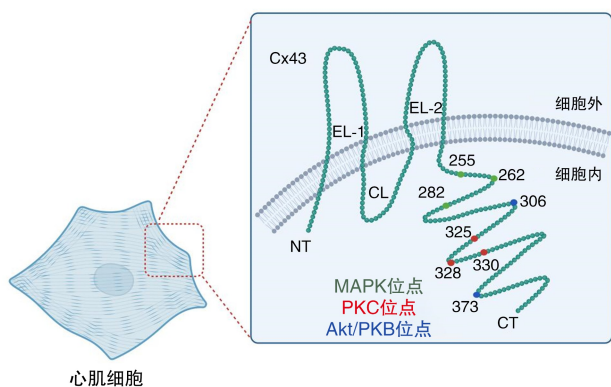


图 1. Cx43 在细胞膜中的排列示意图

Figure 1. Schematic diagram of Cx43 arrangement in the cell membrane

1.2 心肌分布特征

心肌中 Cx43 的含量尤为丰富,它主要与黏着斑连接及桥粒共同构成闰盘的功能复合体,进一步稳定心肌细胞间的电-机械耦联,确保动作电位在心肌细胞间快速且定向地传导,这是维持心脏同步收缩的分子基础。具体而言,黏着斑连接定位于闰盘的垂直“台阶”部分,连接相邻细胞的肌原纤维,确保机械力能够在细胞间有效传递。而桥粒则主要分布在闰盘的水平部分,与细胞内的波形蛋白细胞骨架相连,为细胞提供额外的机械锚定。此外,大多数缝隙连接斑块也集中分布在水平段,且在闰盘外周常形成更大的连接斑块,从而进一步增强细胞间的电耦合作用^[7]。在几乎所有心脏病状态下,都能观察到 Cx43 从闰盘的极化分布中错位,并向心肌细胞外侧表面重新分布,同时伴随磷酸化状态改变及总表达量下调,这些变化会导致传导速度下降和各向异性增加,成为心律失常发生的结构基础^[8]。值得注意的是,心脏传导系统中 Cx43 的分布呈现梯度变化:其在浦肯野纤维远端表达丰富,与 Cx40 形成协同表达模式;而房室结和窦房结则以 Cx45 为主导。这种差异分布与不同心腔的电生理特性需求相适应^[9]。此外, Cx43 通过其选择性渗透特性实现心肌细胞间的代谢耦联,允许 ATP、cAMP

等第二信使和小分子代谢物的细胞间交换,这对维持心肌能量稳态和信号传导至关重要。

2 Cx43 翻译后修饰

Cx43 的合成、定位及功能在很大程度上受其多种翻译后修饰的调控,包括磷酸化、糖基化、乙酰化、泛素化、S-亚硝基化等。值得注意的是,尽管质谱分析已鉴定出 Cx43 上多个潜在修饰位点,但其生物学功能及调控机制仍需更多实验证据加以验证。

2.1 磷酸化

Cx43 的羧基端结构域含有多个可被激酶修饰的磷酸化位点,不同丝氨酸和/或酪氨酸残基的磷酸化在该蛋白的生物活性调节中起到重要作用,导致心脏电脱耦联,这可能引发折返回路并促进室性心律失常的发生。Cx43 上的 Ser255、Ser262、Ser279 及 Ser282 受不同 MAPK 家族成员差异调控,进而影响其与关键结合蛋白的相互作用及缝隙连接功能。研究表明, Cx43-Ser282 突变小鼠在该位点去磷酸化后会出现自发性室性心律失常,而恢复 Cx43-Ser282 的磷酸化状态则可显著减轻这一现象^[10]。值得注意的是, Thr290 最近被鉴定为 MAPK 的磷酸化位点,该位点负责调控 Cx43 的内化与降解^[11]。已知 Ser325/328/330 三联体可被 CK1 特异性识别,在实验动物模型及人类心脏中均观察到该三联体的去磷酸化会促进 Cx43 的侧化与内化^[12]。Thr247 和 Thr265 是 Src 和 Tyk2 的共同作用靶点,其磷酸化状态影响细胞间的通讯功能。羧基端最后 19 个氨基酸中的三组双丝氨酸簇 (Ser364/365、Ser368/369、Ser372/373) 构成重要调控模块, Ser368 的磷酸化是调控 Cx43 通道功能的关键事件,在缺血或 PKC 激活条件下其磷酸化水平显著提升,但这一过程严格依赖于 Ser365 的去磷酸化状态^[13]。Ser373 是蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt/PKB) 的主要磷酸化靶点,其修饰状态与 Akt 活性呈正相关^[14]。虽然体外实验已证实 PKC δ/ϵ 、Src、Akt 等多种激酶对 Cx43 的特异性磷酸化作用,并通过位点突变和磷酸化抗体技术验证了其影响,但这些磷酸化事件的体内调控网络及病理生理意义仍需更深入的实验验证。

2.2 糖基化

尽管 Cx43 的氨基末端含有潜在的 N-糖基化共识序列 (如 Asn110/Asn298),但这些位点位于胞质侧,糖基化酶无法接触,因此实际不发生 N-糖基化。据报道, Cx43 的表达受 LT β R 受体 N-糖基化修饰的

间接调控,该糖基化阻断 TNFSF14-LT β R-MGA/MAX 信号轴,解除对 c-Myc 转录活性的抑制,从而恢复 Cx43 的表达并改善心律失常^[15]。目前,通过免疫共沉淀实验及分子模拟预测发现,Cx43 的 Ser18 位点可能存在 O-GlcNAc 修饰,而该修饰引发的空间位阻效应会直接影响 Cx43 六聚体的稳定性,进而加剧心房的结构重构与电重构,成为心律失常发生的病理基础^[16]。此外,高糖环境会推动视网膜内 O-GlcNAc 糖基化的过度修饰,促使 Cx43 在胶质细胞血管周区异常富集,进而形成糖尿病视网膜纤维血管膜^[17]。值得注意的是,晚期糖基化终末产物还可通过其受体激活下游信号,抑制 AMPK 的磷酸化活性,进而增加易感性^[18]。尽管 Cx43 本身缺乏典型的糖基化位点,但糖基化修饰仍可能通过调控其相互作用蛋白以减少 Cx43 的转录和蛋白合成,或通过影响局部微环境间接调控 Cx43 的运输、组装及功能,进而导致缝隙连接功能受损,最终增加心房颤动的发生风险。

2.3 乙酰化

Cx43 的乙酰化修饰是由乙酰转移酶介导的,通过将乙酰基团转移到 Cx43 的特定赖氨酸残基上,实现对其功能的调控。与某些蛋白的乙酰化会促进其降解不同,Cx43 的乙酰化可能调控其通道的门控特性与通透性。Cx43 的 N ϵ -赖氨酸乙酰化修饰由乙酰转移酶 P300/CBP 相关因子(P300/CBP-associated factor,PCAF)介导,该修饰可促使 Cx43 从缝隙连接解离并发生侧化分布,同时破坏其与 N-钙黏蛋白和 ZO-1(zonula occludens-1)的相互作用;而组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDAC)3/4/5 则通过去乙酰化作用,维持 Cx43 在闰盘的正常定位^[19]。相似的是,心脏快速起搏会引发 Cx43 的广泛重组与偏侧化,这一现象与 Cx43 乙酰化水平的升高相关。具体来说,电刺激通过降低 HDAC 的活性来增加 Cx43 的乙酰化修饰,进而促进其通过蛋白酶体途径降解,最终减弱缝隙连接介导的心肌细胞间电耦联^[20]。此外,微管蛋白乙酰化减少可能会改变心肌细胞内微管的纵向排列,进而干扰 Cx43 亚定位^[21]。然而,特定乙酰转移酶和去乙酰化酶在心肌细胞中对 Cx43 的动态调控机制仍需进一步研究。

2.4 泛素化

蛋白质泛素化是由泛素连接酶 E3 介导的蛋白质与泛素共价结合的过程。三联基序家族(tripartite motif-containing protein,TRIM)成员 E3 泛素连接酶 TRIM21,目前已被证实与 Cx43 存在相互作用,并调

控其泛素化与降解过程^[22]。亦有研究发现,E3 泛素连接酶能够与 Cx43 的羧基端 PY 基序结合,靶向促进 Cx43 的溶酶体降解,从而负向调控缝隙连接的尺寸^[23]。Nedd4 通过 WW 结构域识别 Cx43 羧基端的 PPXY 基序(该识别过程依赖于 Tyr286)并介导其泛素化,而 Cx43 的 Ser279/Ser282 磷酸化修饰能够增强这一相互作用^[24]。Cx43 作为泛素化底物,其修饰可被去泛素化酶逆转。具体而言,去泛素化酶对质膜上 Cx43-Lys63 去泛素化修饰抑制其内化和降解水平^[25]。相似的是,泛素特异性肽酶 8(ubiquitin-specific peptidase 8,USP8)直接减少 Cx43-Lys48 和 Lys63 的多重单泛素化和多泛素化,以防止自噬介导的降解^[26]。此外,Cx43-Lys144 和 Lys237 受 SUMO 系统调控,该修饰拮抗泛素化来维持 Cx43 的稳定性,伴随 Cx43 磷酸化的降低,导致缝隙连接斑块尺寸增大^[3]。然而,仍需要进一步明确 Cx43 不同的泛素化修饰位点的功能特异性以及与其他翻译后修饰的互作关系。

2.5 S-亚硝基化

细胞间通讯受 S-亚硝基化调控,这是一种可逆的氧化还原依赖性蛋白质修饰,具体表现为 NO 基团与半胱氨酸残基的游离巯基发生共价结合。Cx43 的 Cys271 位点存在结构性 S-亚硝基化修饰,这种修饰可直接激活并重塑 Cx43 半通道的开放状态。通过 GSK 处理激活瞬时感受器电位香草酸受体 4(transient receptor potential vanilloid 4,TRPV4)通道后,可显著诱导 Cx43 的 S-亚硝基化,促进未对接 Cx43 半通道开放,有效调节内皮细胞的电生理特性并影响血管舒缩张力的动态平衡^[27]。而在 mdx 小鼠模型中,抑制一氧化氮合酶(nitric oxide synthase,NOS)不仅能阻止 Cx43 半通道的 S-亚硝基化,还可有效预防心律失常的发生^[28]。值得注意的是,虽然抑制 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase,NOX)可有效缓解 mdx 小鼠心脏的氧化应激状态,但并不能纠正 Cx43 的异常侧向分布。通过抑制 NOX 降低氧化应激水平后,Cx43 半通道活性仍呈现显著下降趋势,这一现象可能与氧化应激调控的 Cx43 的 S-亚硝基化修饰水平降低有关^[29]。研究证实,线粒体 Cx43 的 S-亚硝基化增加了线粒体通透性,尤其是钾离子的通透性,并导致活性氧(reactive oxygen species,ROS)形成增加^[30]。此外,亚硝基谷胱甘肽(nitroso glutathione,GSNO)作为一氧化氮供体,能直接促进线粒体 Cx43 的 S-亚硝基化,而 Cx43 上 Cys271 位点的突变可抑制 Mfn2 表达,损害线粒体融合及心肌分化,这表明 S-亚硝基化依赖的通道

开放是心肌成熟的关键环节^[31]。目前,除 Cx43-Cys271 以外的其他 S-亚硝基化位点在心血管疾病中的作用尚未见报道。

3 Cx43 参与 MIRI 电-代谢耦联调控的机制

在 MIRI 过程中,Cx43 呈现动态双相变化。一方面,长时间的缺血(>1 h)和再灌注后,膜上的 Cx43 总蛋白表达量因其降解和内化途径增强而降低;另一方面,缺血期去磷酸化导致缝隙连接解耦联,再灌注时异常开放的缝隙连接和半通道促进 Na⁺/Ca²⁺ 扩散及 ROS 生成,而线粒体 Cx43 则通过调控反向电子传递加剧氧化损伤,其病理作用高度依赖亚细胞定位和翻译后修饰状态。

3.1 Cx43 缝隙连接介导的电-代谢耦联紊乱

Cx43 形成的缝隙连接允许分子量小于 1.5 kDa 的离子和胞质信使通过,包括 IP3、腺苷、ATP、cGMP 和 microRNA 等关键第二信使。在缺血期间,心肌细胞能量代谢紊乱导致 ATP 耗竭和酸中毒,引发 Cx43 去磷酸化并从闰盘侧向化至细胞膜其他区域。再灌注恢复血流后,受损的心肌细胞通过重新开放的缝隙连接向邻近健康细胞传递 Na⁺ 离子,激活反向 Na⁺/Ca²⁺ 交换,进而导致钙超载与细胞过度收缩,最终引发连锁性细胞死亡^[32]。近期发现的“perinexus”微结构域(位于缝隙连接斑块边缘且富含半通道)可能是促进损伤扩散的关键结构,Cx43 缝隙连接重构可能改变其纳米结构,促进 Na⁺ 通过该区域扩散至邻近细胞^[33]。缝隙连接解耦联剂庚醇可降低离体大鼠心脏缺血引起的室性心律失常的发生率^[34],再灌注时给药可减少细胞过度收缩的蔓延及梗死面积^[35]。在 Cx43 被导电性和通透性较低的 Cx32 取代的 Cx43KI32 小鼠中,离体心脏经历全局缺血后梗死面积减小^[36]。

3.2 半通道异常开放导致电-代谢失耦联

Cx43 半通道以未配对半通道的形式存在于细胞膜上,是细胞电活动和代谢交流的重要调节者,其异常开放显著放大损伤。缺血所致的代谢抑制与酸中毒触发 Cx43 半通道迅速开放,形成非选择性大孔,使细胞外 Ca²⁺ 大量内流,诱发钙超载,同时细胞内 ATP、谷胱甘肽等关键代谢物外泄,加剧能量耗竭与氧化应激。持续开放导致的渗透压失衡和膜去极化,最终引发细胞肿胀、肌膜破裂和坏死^[37-38]。本研究团队的研究发现,Cx43 半通道特异性抑制肽 Gap19 可显著减少心肌细胞的缺血性死

亡,并缩小糖尿病小鼠 MIRI 模型中的梗死面积^[2]。值得注意的是,Gap19 存在浓度依赖性“反向激活”风险,且其对胞膜半通道和缝隙连接可能存在脱靶效应,提示其调控电-代谢耦联的复杂性。

3.3 线粒体 Cx43 在电-代谢耦联中的调控

Cx43 部分定位于心肌细胞线粒体内膜,参与调节氧化还原状态和能量代谢,直接影响电稳定性。Cx43 缺陷小鼠显示亚肌膜线粒体中琥珀酸依赖性 ROS 生成及反向电子传递活性显著降低,与辅酶 Q 水平及其氧化还原状态改变相关,但对肌原纤维间线粒体无影响^[39]。Cx43 还参与调节线粒体钙稳态和膜电位,其特定位点的磷酸化(如 Ser262/386)可增强线粒体对钙超载的耐受性,减少线粒体通透性转换孔的开放。最新的研究表明,先天免疫受体 NLRX1(NOD-like receptor X1)可增强这一过程中线粒体 Cx43 的磷酸化,以恢复其对 MIRI 的敏感性^[40]。此外,Cx43 剪切异构体 GJA1-20k 作为心肌缺血应激反应蛋白,锚定在线粒体外膜上,通过促进线粒体生物发生、降低线粒体膜电位和呼吸功能,显著减少 ROS 产生,模拟缺血预适应的心脏保护效应,从而在再灌注过程中协调电活动与代谢稳态^[41](图 2)。

4 结 语

Cx43 是心肌细胞电-代谢耦联的核心枢纽,其表达、亚细胞定位及翻译后修饰(如磷酸化、糖基化、乙酰化、泛素化及 S-亚硝基化等)在 MIRI 中发挥复杂且动态的调控作用。尽管庚醇、Gap19 和 GJA1-20k 过表达等遗传或药理学手段已证实 Cx43 的治疗潜力,但具体机制尚不明确。鉴于 Cx43 在心脏中的广泛表达及其功能的复杂性,未来针对 Cx43 开发的干预策略需明确靶向其亚细胞定位与特定修饰状态,从而提升治疗特异性并减少潜在的脱靶效应。

[参考文献]

- [1] 郝艺芳,李婷,牛枫楠,等. 铁死亡在心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(12): 1097-1104.
HAO Y F, LI T, NIU F N, et al. The role of ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(12): 1097-1104.
- [2] YANG Y, CHEN J, ZHOU J, et al. Connexin 43 overexpression promoted ferroptosis and increased myocardial vulnerability to ischemia-reperfusion injury in type 1 diabetic mice[J]. Int J Med Sci, 2024, 21(12): 2365-2378.

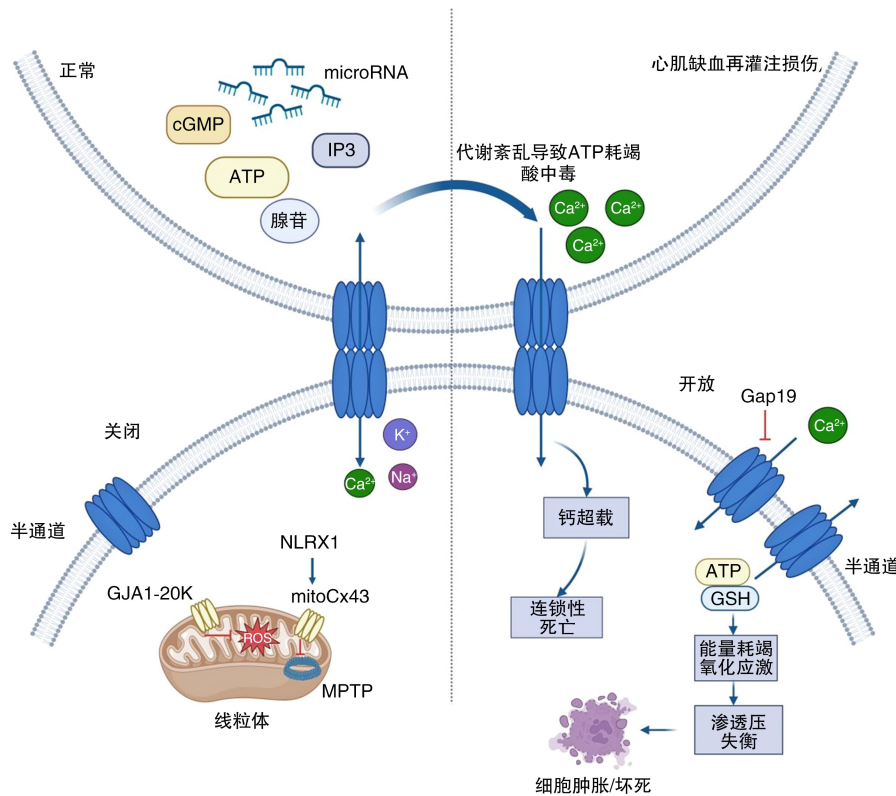


图 2. Cx43 参与 MIRI 电-代谢耦联调控的机制

Figure 2. Mechanism of Cx43 involvement in MIRI electro-metabolic coupling regulation

- [3] WANG T, LIU J, HU C, et al. Downregulation of cardiac PIASy inhibits Cx43 SUMOylation and ameliorates ventricular arrhythmias in a rat model of myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2023, 136(11): 1349-1357.
- [4] CORCOS I A, MEESE E U, LOCH-CARUSO R. Human connexin 43 gene locus, GJA1, sublocalized to band 6q21-->q23.2[J]. *Cytogenet Cell Genet*, 1993, 64(1): 31-32.
- [5] GOODENOUGH D A, GOLIGER J A, PAUL D L. Connexins, connexons, and intercellular communication[J]. *Annu Rev Biochem*, 1996, 65: 475-502.
- [6] PALATINUS J A, RHETT J M, GOURDIE R G. The connexin 43 carboxyl terminus and cardiac gap junction organization[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1818(8): 1831-1843.
- [7] SEVERS N J, BRUCE A F, DUPONT E, et al. Remodelling of gap junctions and connexin expression in diseased myocardium[J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 80(1): 9-19.
- [8] RUDOKAS M W, MCKAY M, WU X, et al. Transient AMPK activation by nutrient stress of high fat diet preserves cardiac electrophysiological stability and protects against arrhythmias[J]. *bioRxiv*, 2025. DOI: 10.1101/2025.06.11.658631.
- [9] DESPLANTEZ T. Cardiac Cx43, Cx40 and Cx45 co-assembling; involvement of connexins epitopes in formation of hemichannels and gap junction channels[J]. *BMC Cell Biol*, 2017, 18(Suppl 1): 3.
- [10] FU Z, LI S, XUE J, et al. A potential therapeutic target at connexin 43 serine phosphorylation against ischaemia/reperfusion arrhythmia[J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(19): 4516-4534.
- [11] LATCHFORD L P, PEREZ L S, CONAGE-POUGH J E, et al. Differential substrate specificity of ERK, JNK, and p38 MAP kinases toward connexin 43 [J]. *bioRxiv*, 2025. DOI: 10.1101/2023.12.30.573692.
- [12] BARRETO B C, NEVES M V G D, CARDOSO C M A, et al. The effects of inflammation on connexin 43 in chronic chagas disease cardiomyopathy[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1440662.
- [13] SOLAN J L, MARQUEZ-ROSADO L, SORGEN P L, et al. Phosphorylation at S365 is a gatekeeper event that changes the structure of Cx43 and prevents down-regulation by PKC[J]. *J Cell Biol*, 2007, 179(6): 1301-1309.
- [14] PÉREZ-NÚÑEZ R, CHAMORRO A, GONZÁLEZ M F, et al. Protein kinase B (AKT) upregulation and Thy-1- $\alpha_v\beta_3$ integrin-induced phosphorylation of connexin 43 by activated AKT in astroglia[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 5.
- [15] ZHANG J, XIONG X, LI J, et al. Valtrate suppresses TNFSF14-mediated arrhythmia after myocardial ischemia-reperfusion by inducing n-linked glycosylation of LT β R to regulate MGA/MAX/c-Myc/Cx43[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2024, 84(4): 418-433.
- [16] LEE H C, CHEN C C, TSAI W C, et al. Very-low-density lipoprotein of metabolic syndrome modulates gap junctions and slows cardiac conduction[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12050.
- [17] LIU G, WANG Y, KEYAL K, et al. Identification of connexin 43 in diabetic retinopathy and its downregulation by O-GlcNAcylation to inhibit the activation of glial cells[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865(10): 129955.

- [18] YANG F, LIU H H, ZHANG L, et al. Advanced glycation end products downregulate connexin 43 and connexin 40 in diabetic atrial myocytes via the AMPK pathway[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 3045-3056.
- [19] COLUSSI C, ROSATI J, STRAINO S, et al. N ϵ -lysine acetylation determines dissociation from GAP junctions and lateralization of connexin 43 in normal and dystrophic heart[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(7): 2795-2800.
- [20] MERA VIGLIA V, AZZIMATO V, COLUSSI C, et al. Acetylation mediates Cx43 reduction caused by electrical stimulation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87: 54-64.
- [21] LE DOUR C, CHATZIFRANGKESKOU M, MACQUART C, et al. Actin-microtubule cytoskeletal interplay mediated by MRTF-A/SRF signaling promotes dilated cardiomyopathy caused by LMNA mutations[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7886.
- [22] LIU X, ZHANG W, LUO J, et al. TRIM21 deficiency protects against atrial inflammation and remodeling post myocardial infarction by attenuating oxidative stress[J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102679.
- [23] TOTLAND M Z, KNUDSEN L M, RASMUSSEN N L, et al. The E3 ubiquitin ligase ITCH negatively regulates intercellular communication via gap junctions by targeting connexin 43 for lysosomal degradation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1): 171.
- [24] SPAGNOL G, KIEKEN F, KOPANIC J L, et al. Structural studies of the Nedd4 WW domains and their selectivity for the connexin 43 (Cx43) carboxyl terminus[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(14): 7637-7650.
- [25] RIBEIRO-RODRIGUES T M, CATARINO S, MARQUES C, et al. AMSH-mediated deubiquitination of Cx43 regulates internalization and degradation of gap junctions[J]. *FASEB J*, 2014, 28(11): 4629-4641.
- [26] SUN J, HU Q, PENG H, et al. The ubiquitin-specific protease USP8 deubiquitinates and stabilizes Cx43[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(21): 8275-8284.
- [27] BURBOA P C, GAETE P S, SHU P, et al. Endothelial TRPV4-Cx43 signalling complex regulates vasomotor tone in resistance arteries[J]. *J Physiol*, 2025, 603(15): 4345-4366.
- [28] LILLO M A, HIMELMAN E, SHIROKOVA N, et al. S-nitrosylation of connexin 43 hemichannels elicits cardiac stress-induced arrhythmias in duchenne muscular dystrophy mice[J]. *JCI Insight*, 2019, 4(24): 130091.
- [29] VIELMA A Z, BORIC M P, GONZALEZ D R. Apocynin treatment prevents cardiac connexin 43 hemichannels hyperactivity by reducing nitroso-redox stress in Mdx mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5415.
- [30] SOETKAMP D, NGUYEN T T, MENAZZA S, et al. S-nitrosation of mitochondrial connexin 43 regulates mitochondrial function[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 433.
- [31] QI J, SHAO Y, CHEN L, et al. GSNO induced mitochondrial Cx43 nitrosylation in cardiomyocyte differentiation from mouse ES cells *in vitro*[J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 237: 116955.
- [32] GARCÍA-DORADO D, RODRÍGUEZ-SINOVAS A, RUIZ-MEANA M. Gap junction-mediated spread of cell injury and death during myocardial ischemia-reperfusion[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(3): 386-401.
- [33] ADAMS W P, RAISCH T B, ZHAO Y, et al. Extracellular perinexal separation is a principal determinant of cardiac conduction[J]. *Circ Res*, 2023, 133(8): 658-673.
- [34] SUN B, QI X, JIANG J. Heptanol decreases the incidence of ischemia-induced ventricular arrhythmias through altering electrophysiological properties and connexin 43 in rat hearts[J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(3): 349-353.
- [35] GARCIA-DORADO D, INSERTE J, RUIZ-MEANA M, et al. Gap junction uncoupler heptanol prevents cell-to-cell progression of hypercontracture and limits necrosis during myocardial reperfusion[J]. *Circulation*, 1997, 96(10): 3579-3586.
- [36] RODRÍGUEZ-SINOVAS A, SÁNCHEZ J A, GONZÁLEZ-LOYOLA A, et al. Effects of substitution of Cx43 by Cx32 on myocardial energy metabolism, tolerance to ischaemia and preconditioning protection[J]. *J Physiol*, 2010, 588(Pt 7): 1139-1151.
- [37] ARAUJO P A, MUÑOZ M, QUAN J, et al. Connexin-43 remodelling and arrhythmias; hemichannels as key drivers of cardiac dysfunction[J]. *J Physiol*, 2025, 603(15): 4293-4306.
- [38] LILLO M A, MUÑOZ M, RHANA P, et al. Remodeled connexin 43 hemichannels alter cardiac excitability and promote arrhythmias[J]. *J Gen Physiol*, 2023, 155(7): e202213150.
- [39] CONSEGAL M, MIRÓ-CASAS E, BARBA I, et al. Connexin 43 modulates reverse electron transfer in cardiac mitochondria from inducible knock-out Cx43^{Cre-ER(T)/fl} mice by altering the coenzyme Q pool[J]. *Basic Res Cardiol*, 2024, 119(4): 673-689.
- [40] XIAO Y, HU X, RUDOLPHI C F, et al. The innate immune receptor NLRX1 is a novel required modulator for mPTP opening: implications for cardioprotection[J]. *Basic Res Cardiol*, 2025, 120(4): 707-725.
- [41] BASHEER W A, FU Y, SHIMURA D, et al. Stress response protein GJA1-20k promotes mitochondrial biogenesis, metabolic quiescence, and cardioprotection against ischemia/reperfusion injury[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(20): 121900.

(此文编辑 文玉珊)