

综 述

远距离细胞连接——膜纳米管的生物功能

沈 静, 张幼怡, 肖 晗*

北京大学第三医院心内科血管医学研究所, 国家卫生健康委员会心血管分子生物学与调节肽重点实验室, 分子心血管学教育部重点实验室, 心血管受体研究北京市重点实验室, 北京 100191

摘 要: 细胞连接为细胞间信号交流提供了直接通道, 在机体的生理病理过程中发挥重要作用。膜纳米管是普遍存在于细胞间的远距离连接结构, 不仅可远距离传输多种信号分子, 也可传输线粒体, 还与缝隙连接等细胞连接协同传输信号。近年来, 膜纳米管的研究受到越来越多的关注, 关于膜纳米管与其他细胞间信号传递方式的异同及其生物学功能, 也有不少研究进展。本文主要综述了近年关于膜纳米管形态结构的多样性、与其他信号传递方式的异同以及其生理和病理功能等方面的研究进展。

关键词: 膜纳米管; 细胞间通讯; 信号传递; 生物功能

中图分类号: Q249; R34

The biological functions of cell-to-cell connection over long distance--membrane nanotube

SHEN Jing, ZHANG You-Yi, XIAO Han*

Department of Cardiology and Institute of Vascular Medicine, Peking University Third Hospital; NHC Key Laboratory of Cardiovascular Molecular Biology and Regulatory Peptides; Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Science, Ministry of Education; Beijing Key Laboratory of Cardiovascular Receptors Research, Beijing 100191, China

Abstract: Cell-to-cell connections provide conduits for signal exchanges, and play important functional roles in physiological and pathological processes of multicellular organisms. Membrane nanotubes are common long-distance connections between cells, not only transfer molecule signals and mitochondria, but also cooperate with gap junction and other cell-to-cell communications to transfer signals. During the last decade, there are many studies about membrane nanotubes, which focus on the similarities and differences between membrane nanotubes and other cell-to-cell communications, as well as their biological functions. In the present review, we summarized the latest findings about the structural diversity, the similarities and differences in signal transmission with other types of cell-to-cell communications, and physiological and pathological roles of membrane nanotubes.

Key words: membrane nanotube; cell-to-cell communication; signal transduction; biological function

细胞间的信号传递是维持生命体稳态的重要基础, 植物细胞间主要通过胞间连丝 (plasmodesma) 进行物质传输及信号传递, 动物细胞间通过旁分泌、缝隙连接 (gap junction) 和黏附连接等多种方式达到传递信息的目的。膜纳米管 (membrane nanotube) 是

较晚被发现的一种真核细胞间的细胞直接连接方式。2004年, Rustom等利用扫描电子显微镜和透射电子显微镜等设备, 在肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 PC12 间首次明确了膜纳米管结构^[1], 其他研究者相继在 T 细胞^[2]、星形胶质细胞^[3] 和肿瘤细胞^[4]

Received 2018-07-18 Accepted 2018-12-18

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81270159, 81530009 and 81670205).

*Corresponding author. Tel: +86-10-82265583; E-mail: xiaohan@bjmu.edu.cn

等多种细胞间观察到了膜纳米管结构。另外一些研究者还在角膜^[5]、肿瘤等组织^[6]中观察到了膜纳米管结构。本课题组首次在心脏细胞间及心脏组织中观察到膜纳米管的存在^[7,8]。与其他细胞连接相比,膜纳米管可远距离直接传递多种信号,包括各种离子如 Ca^{2+} ^[9],受体如运铁蛋白受体^[10],核酸^[11]等较小的信号分子,同时还可以传递线粒体等多种细胞器^[12]。膜纳米管存在的普遍性及传输信号的多样性提示其在机体的生理和病理过程中发挥了重要作用。近年来,关于膜纳米管的研究越来越深入,这些研究更全面地揭示了膜纳米管形成调控机制,发现了膜纳米管具有单独远距离信息传输作用,同时也可与其他信号传递方式相辅相成地发挥作用,并探索了膜纳米管在多种疾病的病理进程中的重要作用,提示它可作为治疗疾病的新靶点。因此,我们将主要就膜纳米管上述几个方面的研究进展进行综述。

1 膜纳米管结构及形成调控机制

1.1 膜纳米管形态结构的多样性

膜纳米管是细胞间远距离连接的一种解剖结构。与缝隙连接、黏附连接等只能向邻近细胞传递信号的近距离细胞连接不同的是,膜纳米管长度可达到几个细胞的直径,在膀胱癌细胞间甚至可达到1 mm^[4],可向远距离的细胞传递信号,属于远距离信号传递方式。膜纳米管的直径在20~500 nm范围内,存在形式是单根直线连接,也可成簇存在。大部分细胞形成的膜纳米管呈直线型,但是在三维模式下可以看到,两个悬浮的T细胞之间形成的膜纳米管可以弯曲^[13]。膜纳米管是两个细胞间直接的细胞膜连接,这种管状结构为提升稳定性,会在磷脂膜上增加含有prominin蛋白(含有5个跨膜区域的单链糖蛋白)的脂筏结构,并嵌入更多的I-BAR(inverse Bin-Amphiphysin-Rvs)家族蛋白^[14-17]。膜纳米管缺少特异的生物学标志物,目前识别膜纳米管主要是根据形态,可通过细胞膜染料标记细胞膜,采用荧光显微镜观察,也可采用扫描或者透射电子显微镜直接观察这种远距离细胞间悬空存在的细胞膜直接连接结构。

大部分膜纳米管以微丝作为结构基础,微丝的解聚药物如latrunculin-B或cytochalasin D能够破坏膜纳米管的形成。但是Veranic等^[14]发现膀胱上皮细胞间的膜纳米管有两种结构,其中一种含有微丝

结构,另一种不存在微丝,但包含细胞间蛋白细丝,它比微丝更长且更稳定。另一种细胞骨架微管也存在于部分膜纳米管中,在巨噬细胞中,比较粗的膜纳米管中含有微管,但是在类似于CAD(Cath.a-differentiated,是Cath.a细胞的一种突变型)等神经元细胞中,直径再大的膜纳米管都不存在微管^[18]。本课题组研究结果表明,心脏细胞间的膜纳米管包含微丝和微管两种细胞骨架结构,破坏微丝结构可显著减少膜纳米管的数量,而使微管解聚不影响膜纳米管的数量,但可抑制膜纳米管中线粒体的传输^[19]。膜纳米管作为一种膜结构,以细胞骨架微丝和微管作为结构基础,这种结构因细胞种类的不同而存在差异。膜纳米管是否存在区别于其他细胞连接方式的特异性生物标志物还需进一步研究。

1.2 膜纳米管形成及调控机制

膜纳米管的形成既可以是单向的,即由一个细胞单独形成,也可以是双向的,即由两个细胞共同形成。目前膜纳米管的形成主要存在两种机制:(1)两个细胞接触后再分离,细胞间接触时间决定了是否能够形成膜纳米管,这种方式一般存在于悬浮的免疫细胞。在Jurkat T细胞之间,接触时间越长,形成膜纳米管的概率越高,若时间短于2 min,细胞间很少能够形成膜纳米管结构^[13];(2)依赖类似于丝状伪足结构的延伸,该结构接触到另一个细胞后,即在最近的位点形成膜纳米管。

关于膜纳米管形成的调控机制,目前的研究主要从膜纳米管的形成和结构基础两个角度进行。膜纳米管的形成可以依赖丝状伪足的延伸,并与其有着相似的细胞骨架成分,但目前研究结果显示二者的调控系统相反,促进丝状伪足形成的分子胰岛素受体底物p53(insulin receptor substrate of 53 kDa, IRSp53)和血管扩张刺激磷蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)可以抑制膜纳米管的形成及物质的传输。另外,表皮生长因子受体通路底物8(epidermal growth factor receptor pathway substrate 8, Eps8)能抑制丝状伪足的形成,却能促进膜纳米管的形成^[20]。微丝是膜纳米管结构的基本成分,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)可以通过促进微丝的成分蛋白——肌动蛋白的聚合进而增加星形胶质细胞间膜纳米管的数量^[21]。

不同的刺激因素及细胞种类导致膜纳米管形成的机制不同。当星形胶质细胞和神经元细胞受到过氧化氢的刺激后,细胞通过p53和表皮生长因子受

体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)/ 蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/ 磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K/ 雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路促进细胞间膜纳米管的形成^[22]。使用凋亡相关因子配体 (factor associated suicide ligand, FasL) 刺激 T 细胞的细胞膜表面死亡受体后, 膜纳米管的数量增多, 且依赖于 Rho 家族鸟苷三磷酸酶 Rho GTPases 的激活^[23]。在巨噬细胞间, 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 2 (tumor necrosis factor- α -induced protein 2, TNFaip2) 是影响膜纳米管生成的因素, 它可通过与 Ras 相关蛋白 (GTPase Ras-related A protein, RalA) 相互作用促进膜纳米管形成^[24]。近五年来, 调控膜纳米管形成的机制研究已有显著的进展, 但还局限在细胞水平, 如何调控动物组织中膜纳米管的形成, 以及特异性促进或者抑制膜纳米管形成的药物还有待进一步的研究。

2 膜纳米管与其他细胞间信号传递方式的比较

生命体整体功能的实现, 不止需要组成细胞独

立发挥作用, 还需要细胞间通过信号传递来协同合作。不同的细胞信号传递方式各有特点, 但也存在相似性, 并可协同发挥作用。膜纳米管作为较晚被发现的远距离细胞连接, 各方面的研究还有待深入。因此我们根据膜纳米管的研究现状, 将膜纳米管与胞间连丝、缝隙连接、外泌体 (exosome) 三种不同类型的结构, 从直径、结构、传输物质、调控及功能几个角度分别作了对比 (见表 1), 希望对膜纳米管下一步的研究起到一定的启发作用。

2.1 膜纳米管与胞间连丝的异同

胞间连丝为植物细胞间提供了信息传递的直接通道, 膜纳米管为动物细胞间远距离的信号传递提供了直接通道, 两者在结构形态、传输物质种类、功能及机制方面有相似性, 也各有特点。胞间连丝是两个植物细胞质膜的直接连接, 直径在 60~100 nm 范围, 中央包含一个压缩质管 (压扁的内质网), 可以传输离子、蛋白、RNA、激素和病毒等物质, 参与植物的生长发育, 抵抗病原体的侵染^[25] (图 1A)。膜纳米管是细胞膜直接连接结构, 直径 20~500 nm, 和胞间连丝相似, 可以传输离子、蛋白、

表1. 四种细胞信号传递方式对比

Table 1. The comparisons of four kinds of cell-to-cell communication

	Diameter (nm)	Structure	Cargo	Regulatory mechanism	Function
Membrane nanotube	20–500	Long thin bridges between distant cells that do not contact the substratum	Ion, protein, RNA, mitochondria, virus, exosome	EGFR/PKB/PI3K/mTOR; p53; Rho GTPases; TNFaip2; IRSp53; VASP <i>etc.</i>	Apoptosis, cell differentiation; cancer initiation and progression; immune response; stem cell therapy; drug resistance
Plasmodesma	60–100	Plasma membrane-lined pores between plant cells	Ion, protein, RNA, hormone, virus	Callose deposition	Defense responses to pathogen infection; plant growth
Gap junction	1.2	Transmembrane channels between adjacent cells with 2–3 nm intercellular space	Ion, soluble second messenger, RNA, nucleotide, amino acid, glucose	Chemical modulation; humoral modulation; protein phosphorylation	Cell growth, differentiation and death; hormone secretion; wound healing; immune response
Exosome	40–100	Vesicles consisting of a lipid bilayer membrane	Protein, lipid, RNA	Biogenesis: dependent or independent on the endosomal sorting complex required for transport (ESCRT); secretion: regulated by Rab GTPases	Cell migration; angiogenesis; cell differentiation; cancer initiation and progression; immune response

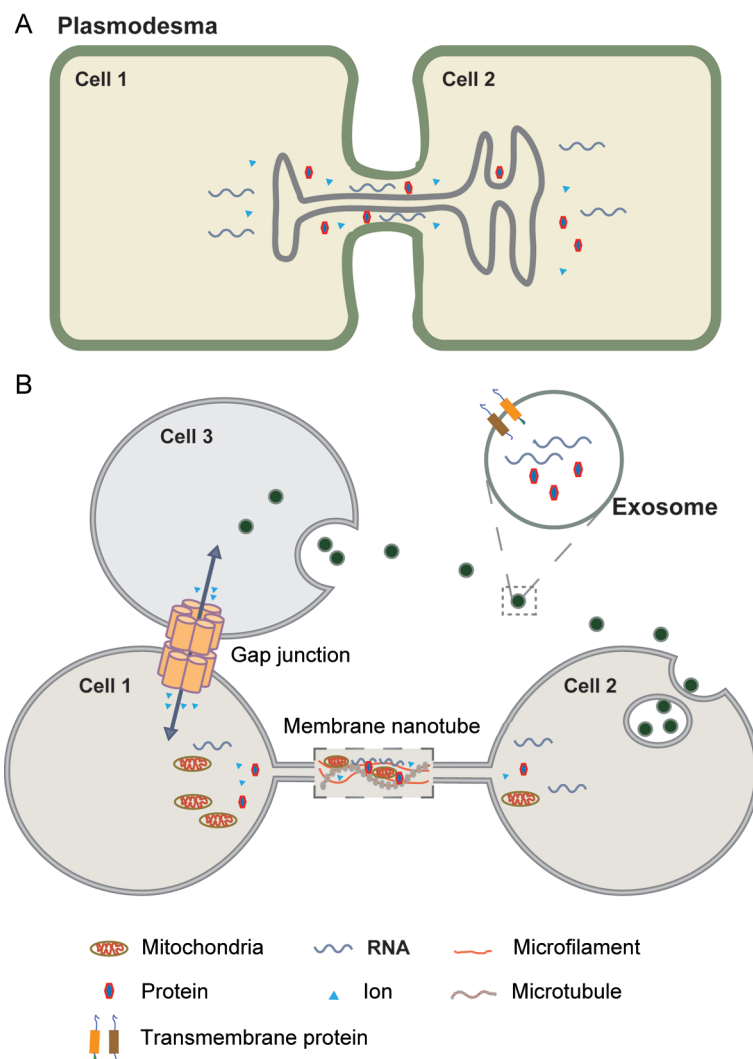


图 1. 四种细胞交流方式传递信号示意图

Fig. 1. The schematic representation of cargoes transported along four kinds of cell-to-cell communications. *A*: Plant cells transfer signals via plasmodesmata. *B*: Animal cells transfer signals via gap junctions, exosomes and membrane nanotubes.

核酸和病毒等物质(图1B),但膜纳米管的通道更宽,还可以传输线粒体这种较大的细胞器,参与细胞凋亡、细胞分化等过程,调控免疫反应、干细胞治疗、肿瘤生长及耐药性。胞间连丝与膜纳米管结构中都包含微丝和微管两种细胞骨架结构,破坏微丝结构会破坏膜纳米管结构从而阻断物质的传输,破坏微管结构会保留膜纳米管的完整结构,但会抑制物质的传输^[19]。不过,这两种细胞骨架对胞间连丝中物质传输所起的作用存在争议,有研究显示在烟草中使用微丝解聚剂会增加细胞间物质的传输,但在紫鸭跖草中使用微丝解聚剂并不影响胞间连丝中物质的传输^[26, 27]。这两种细胞连接在受到刺激后,物质的传输都会发生变化,但方式及机制不同:当胞间

连丝受到外界刺激,如受到病毒侵袭,胼胝质累积增多并沉积在胞间连丝的通道口,继而显著降低胞间连丝的孔径,抑制病毒在细胞间的传输,同时病毒可以利用自身的基因组编辑一种运动蛋白,运动蛋白定位到胞间连丝结构,迫使其孔径变大,导致病毒颗粒或基因组由受损细胞传输到健康细胞中^[28]。胞间连丝定位蛋白(plasmodesmata-located protein, PDLP)在胼胝质的累积及胞间连丝开闭状态的调控中发挥重要作用^[29];膜纳米管在受到刺激后,可以将物质的双向传输改变成物质的单向传输^[30],膜纳米管是否存在和胞间连丝相似的通道开闭状态尚不清楚,调控物质传输方向性的具体机制也需要更深入的研究。通过与研究比较深入的胞间连丝进行对

比, 我们期望对膜纳米管的研究发挥借鉴意义。

2.2 膜纳米管与缝隙连接的协同作用

缝隙连接是细胞间的近距离连接, 它的形态结构和膜纳米管存在显著差异, 但两者在传输物质及发挥功能方面有较高相似性, 并可协同发挥作用。缝隙连接由相邻两个细胞间各提供一个连接子对接形成, 直径 1.2 nm 左右, 中间存在 2~3 nm 的间隙, 连接子是由缝隙连接蛋白 (connexin) 构成; 而膜纳米管是远距离细胞间直接的细胞膜连接。这两种连接方式都可以传输离子、蛋白、氨基酸和核苷酸等物质。但膜纳米管有较大的孔径, 可以传输更大的蛋白及线粒体等物质 (图 1B)。缝隙连接通道的开放状态主要由化学信号、蛋白质磷酸化和体液因素调节^[31]。虽然二者在结构形态上差异明显, 但二者发挥的功能相似。缝隙连接可以传输钙信号, 本研究组前期研究显示, 乳大鼠心肌细胞和成纤维细胞间的膜纳米管也可以传输钙信号, 末端不存在缝隙连接结构^[7], 说明膜纳米管可以独立发挥远距离传输钙信号的功能。但 Wang 等研究发现, 在大鼠肾细胞 (normal rat kidney, NRK) 间的膜纳米管可传输钙信号^[32], 且 80% 左右的膜纳米管末端存在缝隙连接的成分蛋白——connexin 43; 使用缝隙连接的抑制剂后, 钙信号的传输明显被抑制, 在人胚胎肾细胞 (human embryonic kidney 293, HEK293) 中也有相似的结果。缺少缝隙连接结构的 PC12 细胞间的膜纳米管也无法传输电信号, 提示在部分种类细胞间, 电信号传输依赖于膜纳米管和缝隙连接的协同作用^[32]。未成熟的神经元与星形胶质细胞在共培养 5 h 后, 形成膜纳米管并传递电信号, 相同时间段缝隙连接的成分蛋白 connexin 43 高表达; 共培养 24 h 后, 膜纳米管传输电信号的能力减弱, 同时缝隙连接蛋白 connexin 43 表达明显降低, 提示两种细胞连接可能协同传递钙信号, 且存在时间依赖性^[33]。由此可见, 远/近距离细胞连接在各自独立发挥功能的同时, 也能协同发挥作用, 但这种协同作用的生理和病理生理学意义有待进一步研究。

2.3 膜纳米管与外泌体的协同作用

细胞间为了达到远距离信息传输的目的, 除了形成膜纳米管这种直接的细胞连接外, 还可分泌囊泡, 其中一种很重要的结构就是外泌体。这两种方式的形态结构及调控方式完全不同, 但可传输相似的物质, 发挥相似的功能。外泌体是一种双层磷脂膜包被的圆形囊泡, 直径为 40~100 nm, 膜表面表

达 CD9、CD63 等蛋白。它可以被细胞分泌到胞外, 与其他细胞融合, 从而传递信号^[34]。影响外泌体生成的机制包括依赖和非依赖内吞体分选复合机制^[35,36], 外泌体分泌主要受到 Rab 蛋白家族调控^[37]。外泌体和膜纳米管都可以传输离子、蛋白、脂质和核酸等物质。二者各自的特点是: 外泌体表面可以携带多种信号, 如外泌体可在表面携带 Wnt 蛋白, 与接收细胞上的受体结合, 启动 Wnt 信号通路^[38]; 膜纳米管可以传输线粒体这种较大的物质, 发挥保护作用^[39](图 1B)。在多种刺激因素下, 膜纳米管和膜纳米管共同发挥远距离传输信号的作用。Bieri 等^[40]在神经退行性疾病帕金森综合征中发现外泌体和膜纳米管都可传输 α -突触核蛋白, 从而加快病理进程。肌萎缩侧索硬化和额颞叶痴呆是连续的病变过程, 在此病理变化过程中伴随着明显的反式激活应答 DNA 结合蛋白 43 (transactive response DNA-binding protein of 43 kDa, TDP-43) 聚合体的累积。具体机制研究结果显示, 肌萎缩侧索硬化继发额颞叶痴呆患者脑脊液培养的人胶质瘤细胞系 U251 可以通过外泌体和膜纳米管的途径传播 TDP-43 聚合物, 扩大疾病范围, 且膜纳米管数量增加发生在脑脊液培养细胞的早期, 而外泌体的形成则相对较晚^[41]。该结果说明二者虽然传输相同的信号, 但可能存在传输效率与时间的差异。值得注意的是, Thayanithy 等^[42]在人的间皮瘤细胞上发现, 恶性间质瘤分泌的外泌体可以促进富含脂筏的区域产生膜纳米管, 膜纳米管内也可以传输外泌体。由此可见外泌体与膜纳米管这两种细胞沟通方式既可以平行独立发挥作用, 也可以协同发挥作用, 相互促进, 实现信息更高效的远距离传输效果。

3 膜纳米管在不同器官与疾病中的作用

细胞间通过膜纳米管传输信号分子, 可以影响细胞分化、凋亡等过程。目前的研究表明, 膜纳米管是细胞间远距离传输信号的通道, 被描述成“高速公路”, 能够直接快速地传输信号^[43,44], 至于传输信号的功能意义, 取决于细胞所处的环境和功能需求。

3.1 膜纳米管在免疫系统中的作用

免疫系统是抵抗外来及内在危险因素的威胁, 维持机体平衡的重要系统。免疫系统中, 同/异种免疫细胞与其他种类细胞间可形成膜纳米管, 并传输多种信号分子, 如 B 细胞与 T 细胞间的膜纳米

管可传输膜相关蛋白 H-Ras^[45]，胸腺上皮细胞与树突状细胞间的膜纳米管可向后者传输主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子^[46]。这些信号的传输可以参与多种生理或者病理过程。胸腺上皮细胞通过膜纳米管向树突状细胞中传输 MHC 分子，可以促进胸腺的成熟。Jackson 等^[47]发现间充质干细胞可以通过膜纳米管向肺泡巨噬细胞传输线粒体，从而促进后者的吞噬作用。在病理刺激下，激活细胞膜表面死亡受体可以增加 T 细胞间膜纳米管的数量，发生凋亡的细胞通过膜纳米管传输胞膜成分和激活的 caspase 蛋白等促凋亡信号，最终导致接受信号的细胞发生凋亡^[23]。凋亡的细胞还能通过膜纳米管向周围的活细胞传输氧化磷脂和网格蛋白等促吞噬蛋白，促进巨噬细胞吞噬凋亡细胞周围的活细胞，扩大抗炎范围^[48]。可见，膜纳米管可以参与到多种免疫过程，但如何利用膜纳米管加强免疫反应和治疗疾病还需更多的研究。

3.2 膜纳米管在心脏中的作用

心脏是体内循环系统的重要组成部分，由心肌细胞、成纤维细胞等多种细胞构成。心肌细胞是不可增殖细胞，在多种心脏疾病中心肌细胞的死亡及减少导致了疾病的恶化。本研究组首次在培养的心脏原代细胞和心脏组织中观察到心肌细胞与成纤维细胞间存在膜纳米管结构，这种膜纳米管可传输量子点和钙信号，同时也可双向传输线粒体^[7]。当心肌细胞受到缺氧-复氧的病理刺激后，心肌细胞发生凋亡，成纤维细胞能通过膜纳米管向心肌细胞传输线粒体，并减少受损心肌细胞的凋亡^[19]。目前心脏中膜纳米管的一个研究热点，是关于干细胞如何通过膜纳米管减少心肌细胞的凋亡，从而达到治疗缺血性心脏疾病的目的。这两种细胞间可形成膜纳米管，但在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激下，几乎只有发生凋亡的心肌细胞与干细胞形成膜纳米管，线粒体只能由干细胞向心肌细胞单向传输^[49]。在缺血模型中，间充质干细胞也可以通过膜纳米管向心肌细胞传递线粒体，减少心肌细胞的凋亡，起到缓解疾病的作用^[50, 51]。受损心肌细胞和干细胞之间的膜纳米管也能够促进干细胞发挥旁分泌功能，分泌增多的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 可增强血管生成，VEGF、HGF、基质细胞衍生因子 1a (stromal cell-derived factor-1a, SDF-1a) 和单核细胞趋化蛋白 3 (monocyte chemo-

tactic protein-3, MCP-3) 可增强骨髓来源祖细胞的招募功能，也能减少受损心肌细胞的凋亡^[52]，这些研究结果为干细胞治疗心脏疾病提供了新的证据。心脏中同时还存在着许多其他种类及来源的细胞，如巨噬细胞、内皮细胞等，这些细胞是否可以通过膜纳米管构成远距离信号传输网络，有待更深入的探索。

3.3 膜纳米管在肿瘤中的作用

恶性肿瘤是世界范围内严重威胁人类健康的重大疾病。肿瘤是一种细胞异常增生，它的复发及转移是此种疾病治愈难、死亡率高的核心原因，肿瘤微环境已经成为治疗肿瘤的重要靶点。目前研究发现多种肿瘤细胞间或肿瘤细胞与间质细胞间可形成膜纳米管，并传输多种信号分子。Sáenz-de-Santa-María 等^[53]发现，在上皮或者间质来源的鳞癌细胞间可以形成膜纳米管，但是异种细胞间形成的数量比同种细胞少；癌细胞间的膜纳米管可以传输溶酶体、线粒体和自噬体，提示膜纳米管可能参与到肿瘤细胞生长、逃逸和死亡过程中。Thayanithy 等^[11]发现，K7M2 小鼠骨肉瘤细胞间可以通过膜纳米管传输 miR-19a，不仅如此，人卵巢癌 SKOV3 细胞与间质细胞人卵巢上皮细胞之间形成的膜纳米管，可传输 miR-199a，此 miRNA 家族和肿瘤的铂化疗抗药性相关，提示膜纳米管可能通过传输遗传物质影响肿瘤的抗药性。膜纳米管也可以传递糖蛋白 P-glycoprotein，增加肿瘤的抗药性^[54]。Polak 等^[55]发现，在急性淋巴性白血病中，前体 B 细胞急性白血病细胞与间充质干细胞之间可形成膜纳米管，进而促进细胞因子和趋化因子的分泌，这些因子有助于白血病细胞的存活，且这种作用不依赖于缝隙连接、整合素及外泌体等信号传递方式。现有的研究结果都提示膜纳米管在肿瘤中发挥的作用是负性的，通过传输各种信号分子，促进了肿瘤的发生、发展及耐药性，同时提示膜纳米管可作为治疗肿瘤的一个新靶点。

3.4 膜纳米管在神经退行性疾病中的作用

神经系统是机体的主要功能调节系统，神经元是神经系统中最基本的结构和功能单位，神经元与其他细胞间的信息沟通，影响到许多生理及病理生理反应。Gerdes 等^[33]发现不成熟海马神经元与星形胶质细胞之间可以在共培养 5 h 后形成膜纳米管，传输钙信号和电信号。而在共培养 24 h 后，即海马神经元成熟程度增加之后，膜纳米管消失，提示在神经元成熟特定阶段，膜纳米管可通过传输信息进

而促进神经元成熟。膜纳米管在朊病毒类蛋白导致的神经退行性疾病的发展中也发挥重要作用。Victoria 等^[3]发现, 将错误折叠 PrP^C 蛋白感染的星形胶质细胞与神经元共培养一段时间后, 后者胞内也出现了 PrP^C 蛋白, 此种传播依赖于膜纳米管和细胞的直接接触; 进一步研究发现, 溶酶体与 PrP^C 存在共定位, 提示膜纳米管可以通过传输包含 PrP^C 的溶酶体而加重病情。对帕金森综合征的研究显示, α -突触核蛋白的胞内聚集能够导致细胞受损和细胞数目减少, α -突触核蛋白可以通过膜纳米管从受损细胞向未受损细胞传输, 促使了损伤的扩散^[40, 56]。在阿尔茨海默病中, 神经元间通过膜纳米管传播 Tau 蛋白, 同时胞外的 Tau 蛋白可以刺激膜纳米管的形成, 二者共同导致疾病恶化^[43, 57]。在这些神经退行性疾病中, 膜纳米管凭借远距离直接传输的特点, 参与了类似于朊病毒类相关蛋白的传播, 从而导致疾病的恶化。因此, 特异性减少膜纳米管数量的药物可能会遏制疾病的恶化。

4 展望

膜纳米管作为一种新型的细胞远距离连接方式, 可以介导多种信号分子的细胞间传输。膜纳米管在不同细胞间存在结构和形成机制的差异。在病理刺激下, 膜纳米管可通过数量、直径和物质传输方向的变化改变物质的传输量、传输速度和方向, 从而参与细胞分化、细胞凋亡、心脏疾病、肿瘤和神经退行性疾病等病理生理进程, 因此, 膜纳米管可以作为很多疾病治疗的新靶点。膜纳米管也可以在干细胞治疗疾病过程中传输信号, 达到治疗疾病的效果。但膜纳米管的研究还有很多局限性: 例如还没有发现膜纳米管特异的生物标志物以及调控膜纳米管形成的具体机制; 抑制膜纳米管功能的方法局限于解聚微丝和微管的结构, 该方法本身对细胞有一定的损伤, 因此需要找到低毒性、损伤小的方法来特异性阻断膜纳米管的功能; 由于缺乏特异的生物标志物, 进行更深入的在体实验研究存在困难。总之, 在研究膜纳米管的道路上, 如何利用或干预膜纳米管, 进而应用于相关疾病的治疗, 还需要我们进一步努力和探索。

参考文献

- 1 Rustom A, Saffrich R, Markovic I, Walther P, Gerdes HH. Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science* 2004; 303(5660): 1007–1010.
- 2 Sowinski S, Alakoskela JM, Jolly C, Davis DM. Optimized methods for imaging membrane nanotubes between T cells and trafficking of HIV-1. *Methods* 2011; 53(1): 27–33.
- 3 Victoria GS, Arkhipenko A, Zhu S, Syan S, Zurzolo C. Astrocyte-to-neuron intercellular prion transfer is mediated by cell-cell contact. *Sci Rep* 2016; 6: 20762.
- 4 Lu J, Zheng X, Li F, Yu Y, Chen Z, Liu Z, Wang Z, Xu H, Yang W. Tunneling nanotubes promote intercellular mitochondria transfer followed by increased invasiveness in bladder cancer cells. *Oncotarget* 2017; 8(9): 15539–15552.
- 5 Chinnery HR, Pearlman E, McMenamin PG. Cutting edge: Membrane nanotubes *in vivo*: a feature of MHC class II+ cells in the mouse cornea. *J Immunol* 2008; 180(9): 5779–5783.
- 6 Lou E, Fujisawa S, Morozov A, Barlas A, Romin Y, Dogan Y, Gholami S, Moreira AL, Manova-Todorova K, Moore MA. Tunneling nanotubes provide a unique conduit for intercellular transfer of cellular contents in human malignant pleural mesothelioma. *PLoS One* 2012; 7(3): e33093.
- 7 He K, Shi X, Zhang X, Dang S, Ma X, Liu F, Xu M, Lv Z, Han D, Fang X, Zhang Y. Long-distance intercellular connectivity between cardiomyocytes and cardiofibroblasts mediated by membrane nanotubes. *Cardiovasc Res* 2011; 92(1): 39–47.
- 8 He K, Luo W, Zhang Y, Liu F, Liu D, Xu L, Qin L, Xiong C, Lu Z, Fang X, Zhang Y. Intercellular transportation of quantum dots mediated by membrane nanotubes. *ACS Nano* 2010; 4(6): 3015–3022.
- 9 Smith IF, Shuai J, Parker I. Active generation and propagation of Ca²⁺ signals within tunneling membrane nanotubes. *Biophys J* 2011; 100(8): L37–L39.
- 10 Burtey A, Wagner M, Hodneland E, Skaftnesmo KO, Schoelermann J, Mondragon IR, Espedal H, Golebiewska A, Niclou SP, Bjerkvig R, Kogel T, Gerdes HH. Intercellular transfer of transferrin receptor by a contact-, Rab8-dependent mechanism involving tunneling nanotubes. *FASEB J* 2015; 29(11): 4695–4712.
- 11 Thayanithy V, Dickson EL, Steer C, Subramanian S, Lou E. Tumor-stromal cross talk: direct cell-to-cell transfer of oncogenic microRNAs via tunneling nanotubes. *Transl Res* 2014; 164(5): 359–365.
- 12 Wang X, Gerdes HH. Transfer of mitochondria via tunneling nanotubes rescues apoptotic PC12 cells. *Cell Death Differ* 2015; 22(7): 1181–1191.
- 13 Sowinski S, Jolly C, Berninghausen O, Purbhoo MA, Chauveau A, Kohler K, Oddos S, Eissmann P, Brodsky FM, Hopkins C, Onfelt B, Sattentau Q, Davis DM. Membrane nanotubes physically connect T cells over long distances presenting a novel route for HIV-1 transmission. *Nat Cell*

- Biol 2008; 10(2): 211–219.
- 14 Veranic P, Lokar M, Schutz GJ, Weghuber J, Wieser S, Hagerstrand H, Kralj-Iglic V, Iglic A. Different types of cell-to-cell connections mediated by nanotubular structures. *Biophys J* 2008; 95(9): 4416–4425.
 - 15 Hurtig J, Chiu DT, Onfelt B. Intercellular nanotubes: insights from imaging studies and beyond. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2010; 2(3): 260–276.
 - 16 Kabaso D, Bobrovska N, Gozdz W, Gov N, Kralj-Iglic V, Veranic P, Iglic A. On the role of membrane anisotropy and BAR proteins in the stability of tubular membrane structures. *J Biomech* 2012; 45(2): 231–238.
 - 17 Iglic A, Hagerstrand H, Veranic P, Plemenitas A, Kralj-Iglic V. Curvature-induced accumulation of anisotropic membrane components and raft formation in cylindrical membrane protrusions. *J Theor Biol* 2006; 240(3): 368–373.
 - 18 Gousset K, Schiff E, Langevin C, Marijanovic Z, Caputo A, Browman DT, Chenouard N, de Chaumont F, Martino A, Enninga J, Olivo-Marin JC, Mannel D, Zurzolo C. Prions hijack tunnelling nanotubes for intercellular spread. *Nat Cell Biol* 2009; 11(3): 328–336.
 - 19 Shen J, Zhang JH, Xiao H, Wu JM, He KM, Lv ZZ, Li ZJ, Xu M, Zhang YY. Mitochondria are transported along microtubules in membrane nanotubes to rescue distressed cardiomyocytes from apoptosis. *Cell Death Dis* 2018; 9(2): 81–92.
 - 20 Delage E, Cervantes DC, Penard E, Schmitt C, Syan S, Disanza A, Scita G, Zurzolo C. Differential identity of filopodia and tunneling nanotubes revealed by the opposite functions of actin regulatory complexes. *Sci Rep* 2016; 6: 39632.
 - 21 Zhu D, Tan KS, Zhang X, Sun AY, Sun GY, Lee JC. Hydrogen peroxide alters membrane and cytoskeleton properties and increases intercellular connections in astrocytes. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 16): 3695–3703.
 - 22 Wang Y, Cui J, Sun X, Zhang Y. Tunneling-nanotube development in astrocytes depends on p53 activation. *Cell Death Differ* 2011; 18(4): 732–742.
 - 23 Arkwright PD, Luchetti F, Tour J, Roberts C, Ayub R, Morales AP, Rodriguez JJ, Gilmore A, Canonico B, Papa S, Esposti MD. Fas stimulation of T lymphocytes promotes rapid intercellular exchange of death signals via membrane nanotubes. *Cell Res* 2010; 20(1): 72–88.
 - 24 Hase K, Kimura S, Takatsu H, Ohmae M, Kawano S, Kitamura H, Ito M, Watarai H, Hazelett CC, Yeaman C, Ohno H. M-Sec promotes membrane nanotube formation by interacting with Ral and the exocyst complex. *Nat Cell Biol* 2009; 11(12): 1427–1432.
 - 25 Cheval C, Faulkner C. Plasmodesmal regulation during plant-pathogen interactions. *New Phytol* 2018; 217(1): 62–67.
 - 26 Su S, Liu Z, Chen C, Zhang Y, Wang X, Zhu L, Miao L, Wang XC, Yuan M. Cucumber mosaic virus movement protein severs actin filaments to increase the plasmodesmal size exclusion limit in tobacco. *Plant Cell* 2010; 22(4): 1373–1387.
 - 27 Radford JE, White RG. Inhibitors of myosin, but not actin, alter transport through *Tradescantia* plasmodesmata. *Protoplasma* 2011; 248(1): 205–216.
 - 28 Lucas WJ. Plant viral movement proteins: agents for cell-to-cell trafficking of viral genomes. *Virology* 2006; 344(1): 169–184.
 - 29 Caillaud MC, Wirthmueller L, Sklenar J, Findlay K, Piquerez SJ, Jones AM, Robatzek S, Jones JD, Faulkner C. The plasmodesmal protein PDL1 localises to haustoria-associated membranes during downy mildew infection and regulates callose deposition. *PLoS Pathog* 2014; 10(10): e1004496.
 - 30 Liu K, Ji K, Guo L, Wu W, Lu H, Shan P, Yan C. Mesenchymal stem cells rescue injured endothelial cells in an *in vitro* ischemia-reperfusion model via tunneling nanotube like structure-mediated mitochondrial transfer. *Microvasc Res* 2014; 92: 10–18.
 - 31 Herve JC, Derangeon M. Gap-junction-mediated cell-to-cell communication. *Cell Tissue Res* 2013; 352(1): 21–31.
 - 32 Wang X, Veruki ML, Bukoreshtliev NV, Hartveit E, Gerdes HH. Animal cells connected by nanotubes can be electrically coupled through interposed gap-junction channels. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(40): 17194–17199.
 - 33 Wang X, Bukoreshtliev NV, Gerdes HH. Developing neurons form transient nanotubes facilitating electrical coupling and calcium signaling with distant astrocytes. *PLoS One* 2012; 7(10): e47429.
 - 34 Vella LJ, Hill AF, Cheng L. Focus on extracellular vesicles: exosomes and their role in protein trafficking and biomarker potential in Alzheimer’s and Parkinson’s disease. *Int J Mol Sci* 2016; 17(2): 173–192.
 - 35 Tamai K, Tanaka N, Nakano T, Kakazu E, Kondo Y, Inoue J, Shiina M, Fukushima K, Hoshino T, Sano K, Ueno Y, Shimosegawa T, Sugamura K. Exosome secretion of dendritic cells is regulated by Hrs, an ESCRT-0 protein. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 399(3): 384–390.
 - 36 Trajkovic K, Hsu C, Chiantia S, Rajendran L, Wenzel D, Wieland F, Schwille P, Brugger B, Simons M. Ceramide triggers budding of exosome vesicles into multivesicular endosomes. *Science* 2008; 319(5867): 1244–1247.
 - 37 Savina A, Fader CM, Damiani MT, Colombo MI. Rab11 promotes docking and fusion of multivesicular bodies in a

- calcium-dependent manner. *Traffic* 2005; 6(2): 131–143.
- 38 Gross JC, Chaudhary V, Bartscherer K, Boutros M. Active Wnt proteins are secreted on exosomes. *Nat Cell Biol* 2012; 14(10): 1036–1045.
- 39 Li X, Zhang Y, Yeung SC, Liang Y, Liang X, Ding Y, Ip MS, Tse HF, Mak JC, Lian Q. Mitochondrial transfer of induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells to airway epithelial cells attenuates cigarette smoke-induced damage. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014; 51(3): 455–465.
- 40 Bieri G, Gitler AD, Brahic M. Internalization, axonal transport and release of fibrillar forms of alpha-synuclein. *Neurobiol Dis* 2018; 109(Pt B): 219–225.
- 41 Ding X, Ma M, Teng J, Teng RK, Zhou S, Yin J, Fonkem E, Huang JH, Wu E, Wang X. Exposure to ALS-FTD-CSF generates TDP-43 aggregates in glioblastoma cells through exosomes and TNTs-like structure. *Oncotarget* 2015; 6(27): 24178–24191.
- 42 Thayanyithy V, Babatunde V, Dickson EL, Wong P, Oh S, Ke X, Barlas A, Fujisawa S, Romin Y, Moreira AL, Downey RJ, Steer CJ, Subramanian S, Manova-Todorova K, Moore MA, Lou E. Tumor exosomes induce tunneling nanotubes in lipid raft-enriched regions of human mesothelioma cells. *Exp Cell Res* 2014; 323(1): 178–188.
- 43 Abounit S, Wu JW, Duff K, Victoria GS, Zurzolo C. Tunneling nanotubes: A possible highway in the spreading of tau and other prion-like proteins in neurodegenerative diseases. *Prion* 2016; 10(5): 344–351.
- 44 Dieriks BV, Park TI, Fourie C, Faull RL, Dragunow M, Curtis MA. alpha-synuclein transfer through tunneling nanotubes occurs in SH-SY5Y cells and primary brain pericytes from Parkinson's disease patients. *Sci Rep* 2017; 7: 42984.
- 45 Rainy N, Chetrit D, Rouger V, Vernitsky H, Rechavi O, Marguet D, Goldstein I, Ehrlich M, Kloog Y. H-Ras transfers from B to T cells via tunneling nanotubes. *Cell Death Dis* 2013; 4: e726.
- 46 Millet V, Naquet P, Guinamard RR. Intercellular MHC transfer between thymic epithelial and dendritic cells. *Eur J Immunol* 2008; 38(5): 1257–1263.
- 47 Jackson MV, Morrison TJ, Doherty DF, McAuley DF, Matthay MA, Kissenpfennig A, O'Kane CM, Krasnodembskaya AD. Mitochondrial transfer via tunneling nanotubes is an important mechanism by which mesenchymal stem cells enhance macrophage phagocytosis in the *in vitro* and *in vivo* models of ARDS. *Stem Cells* 2016; 34(8): 2210–2223.
- 48 Bittins M, Wang X. TNT-induced phagocytosis: Tunneling nanotubes mediate the transfer of pro-phagocytic signals from apoptotic to viable cells. *J Cell Physiol* 2017; 232(9): 2271–2279.
- 49 Yang H, Borg TK, Ma Z, Xu M, Wetzel G, Saraf LV, Markwald R, Runyan RB, Gao BZ. Biochip-based study of unidirectional mitochondrial transfer from stem cells to myocytes via tunneling nanotubes. *Biofabrication* 2016; 8(1): 015012.
- 50 Han H, Hu J, Yan Q, Zhu J, Zhu Z, Chen Y, Sun J, Zhang R. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells rescue injured H9c2 cells via transferring intact mitochondria through tunneling nanotubes in an *in vitro* simulated ischemia/reperfusion model. *Mol Med Rep* 2016; 13(2): 1517–1524.
- 51 Cselenyak A, Pankotai E, Horvath EM, Kiss L, Lacza Z. Mesenchymal stem cells rescue cardiomyoblasts from cell death in an *in vitro* ischemia model via direct cell-to-cell connections. *BMC Cell Biol* 2010; 11: 29.
- 52 Figeac F, Lesault PF, Le Coz O, Damy T, Souktani R, Trebeau C, Schmitt A, Ribot J, Mounier R, Guguin A, Manier C, Surenaud M, Hittinger L, Dubois-Randé JL, Rodriguez AM. Nanotubular crosstalk with distressed cardiomyocytes stimulates the paracrine repair function of mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2014; 32(1): 216–230.
- 53 Sáenz-de-Santa-María I, Bernardo-Castiñeira C, Enciso E, García-Moreno I, Chiara JL, Suarez C, Chiara MD. Control of long-distance cell-to-cell communication and autophagosome transfer in squamous cell carcinoma via tunneling nanotubes. *Oncotarget* 2017; 8(13): 20939–20960.
- 54 Pasquier J, Magal P, Boulange-Lecomte C, Webb G, Le Foll F. Consequences of cell-to-cell P-glycoprotein transfer on acquired multidrug resistance in breast cancer: a cell population dynamics model. *Biol Direct* 2011; 6: 5.
- 55 Polak R, de Rooij B, Pieters R, den Boer ML. B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells use tunneling nanotubes to orchestrate their microenvironment. *Blood* 2015; 126(21): 2404–2414.
- 56 Valdinocci D, Radford RA, Siow SM, Chung RS, Pountney DL. Potential modes of intercellular alpha-synuclein transmission. *Int J Mol Sci* 2017; 18(2): 469–485.
- 57 Tardivel M, Begard S, Bousset L, Dujardin S, Coens A, Melki R, Buee L, Colin M. Tunneling nanotube (TNT)-mediated neuron-to-neuron transfer of pathological Tau protein assemblies. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4(1): 117–130.