

桥粒钙黏蛋白对皮肤屏障功能影响的研究进展

高 丽, 庄朋伟*, 张艳军*

天津中医药大学 天津市中药药理重点实验室, 天津 300193

摘 要: 在细胞与细胞之间, 桥粒提供一种强大的黏附作用, 将细胞与中间纤维骨架相连, 使细胞间的连接更为牢固。桥粒钙黏蛋白是一种 Ca^{2+} 依赖型的黏附蛋白, 主要存在于桥粒中, 并且是构成桥粒的重要组成部分。桥粒钙黏蛋白与一些皮肤性疾病息息相关, 它能参与黏附并维持组织结构的完整性, 一旦桥粒钙黏蛋白的表达下降使组织间黏附丧失, 将会导致一些皮肤性疾病如天疱疮、水疱性脓疱病和葡萄球菌性烫伤样皮肤综合症等的发生。桥粒钙黏蛋白家族成员具有多样性且各种蛋白在组织不同部位的表达具有复杂性, 将对桥粒钙黏蛋白家族的成员及其在皮肤疾病方面的性质和功能作一个较全面的综述。

关键词: 桥粒钙黏蛋白; 桥粒芯糖蛋白; 桥粒芯胶蛋白; 桥粒; 皮肤屏障功能

中图分类号: R986 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)03-0406-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.03.032

Research progress on effect of desmosomes cadherins on skin barrier function

GAO Li, ZHUANG Peng-wei, ZHANG Yan-jun

Tianjin Key Laboratory of Pharmacology of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditionnal Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: Desmosomes provide a strong adhesion between the cells, and they link intracellularly to the intermediate filament cytoskeleton to make the junction more strong. The desmosomal cadherins are Ca^{2+} -dependent adhesion proteins and exist in desmosomes, and are the important parts of desmosomes. The desmosomal cadherins are closely related to some skin diseases. They are involved in adhesion and can maintain the integrity of the organizational structures. When the expression decrease of desmosomal cadherins results in adhesion fails, some skin disease such as pemphigus, bullous impetigo, and staphylococcal scalded skin syndrome, etc will occur. The family members of desmosomal cadherins have diversity and the expression in different parts of the tissues is complex. Therefore, this article will review the family members of desmosomal cadherins, and their properties and function in skin diseases.

Key words: desmosomal cadherins; desmogleins; desmocollins; desmosomes; skin barrier function

细胞与细胞间的连接在多细胞组织和器官的发育和结构维持过程中具有重要作用, 从形态学上来看, 桥粒是细胞间连接的重要结构, 构成桥粒的蛋白分为 3 种类型: 犰狳蛋白家族成员、桥粒钙黏蛋白超家族、血小板融素蛋白家族。桥粒钙黏蛋白主要包括桥粒芯糖蛋白(Dsg1~Dsg4)和桥粒芯胶蛋白(Dsc1~Dsc3), 它们通过桥粒连接, 形成了细胞之间的黏附中心并维持表皮完整性。桥粒钙黏蛋白作为信号蛋白能参与细胞的增殖、分化及其形态形

成^[1-4]。桥粒芯糖蛋白(Dsgs)和桥粒芯胶蛋白(Dscs)各亚型分别分布在不同的组织中。Dsg2 和 Dsc2 在含有细胞桥粒的所有组织中均表达^[5-6], Dsg1 在表皮和黏膜的鳞状上皮的颗粒层和棘层上部表达^[7], Dsg3 和 Dsc3 大量存在于基底层, 增生层和上皮的棘层上部^[8], Dsc1 主要集中在表皮基层和基层上部的分界处^[9], Dsg4 主要在皮肤的基底上层和毛囊表达^[10]。研究表明蛋白激酶 C (PKC)、FBS、钙离子浓度^[11]和某些特定的转录调控因子^[12-13]可以影响

收稿日期: 2016-01-08

基金项目: 国家重大新药创制科技重大专项 (2012ZX09101202)

作者简介: 高 丽 (1987—), 女, 硕士在读, 主要研究方向为中药药理。E-mail: gaoli158@foxmail.com

*通信作者 庄朋伟 (1982—), 男, 副教授。Tel: 13212082363 E-mail: zhuangpengwei@163.com

张艳军 (1967—), 男, 教授, 博士生导师。Tel: (022)59596138 E-mail: zyjsunye@163.com

桥粒钙黏蛋白的表达。Samuelov 等^[14]证明桥粒钙黏蛋白的表达异常将破坏皮肤上皮的完整性,引起皮肤棘层松解造成皮肤组织之间的黏附散失,从而导致皮肤屏障功能障碍。Dsgs 和 Dscs 作为黏附分子,不仅是细胞的重要结构,还对信号通路、组织的发育和形态形成有重要影响。因此本文将对桥粒钙黏蛋白对皮肤屏障功能方面的影响进行综述,为从皮肤组织缺陷角度研究皮肤性疾病提供一定的参考。

1 调节细胞间的黏附并维持组织的完整性

1.1 桥粒钙黏蛋白表达异常对细胞间黏附的影响

Dsg1~Dsg4 在很多皮肤性疾病中起到重要作用,它们能维持细胞与细胞之间的黏附并保持皮肤的完整性。Dsg1 和 Dsg3 在皮肤和黏膜表达,Dsg2 在含桥粒的所有组织中表达^[1]。有文献报道 Dsgs 的表达异常将导致细胞间的黏附力丧失和皮肤屏障功能障碍,研究证明天疱疮患者体内自身反应性免疫球蛋白 IgG 特异性地与角质形成细胞表面 Dsg1 或 Dsg3 结合,破坏了细胞间连接结构,导致角质形成细胞间黏附丧失^[15-17]。而葡萄球菌性烫伤样皮肤综合症是由于葡萄球菌产生的表皮剥脱毒素特异性地辨认和水解黏附分子 Dsg1,从 Dsg1 的胞外区 EC3 和 EC4 之间水解谷氨酸 381-X 肽键,从而导致角质形成细胞之间黏附丧失,表皮内产生大疱^[18-19]。另有文献报道 Netherton 综合征是由于编码丝氨酸蛋白酶抑制剂 Lektin 的 SPINK5 基因突变导致上皮 Dsc1 和 Dsg1 不正常分裂,而引起角质层黏附力丧失和皮肤屏障功能障碍^[20]。Getsios 等^[21]证明了正常表皮角质形成细胞 NHEKs 中 Dsg1 能增强悬浮细胞的聚合和上皮细胞的黏附力,在含有 Dsc1 和 PG 的成纤维细胞中 Dsg1 的表达水平对细胞间的黏附起着关键性的作用,并且 Dsg1 和 Dsc1 对细胞间的黏附也有重要影响,同时证明了这两种桥粒钙黏蛋白在调节细胞黏附上起着协同作用。Sherrill 等^[22]从嗜酸性食管炎患者食管活检中发现 Dsg1 减少,通过整体动物实验发现 Dsg1 基因沉默导致食管上皮的不完整,诱导细胞分离导致屏障功能受损。

1.2 桥粒钙黏蛋白基因突变对细胞间黏附的影响

近年来,国内外对由桥粒钙黏蛋白的基因突变所导致的疾病研究越来越多。研究表明,致心律失常性右室心肌病(ARVC)的发病与桥粒蛋白编码基因的突变有关,而目前已经发现的与 ARVC 有关的基因有 7 个,其中包括 Dsg2 和 Dsc2 的基因突变。由 Dsg2 基因突变所导致的 ARVC 占 10%~20%,

在人和转基因小鼠体内发现 Dsg2 基因突变能导致 ARVC,用电子显微镜观察发现组织之间的黏附散失^[23-25],Rasmussen 等^[26]以角质形成细胞为细胞模型,通过 Western blotting、双向凝胶电泳和免疫组化等实验证明 ARVC 携带者 Dsg2 基因突变。王张生^[27]通过提取 12 例 ARVC 患者外周血的 DNA 进行 PCR 检测,发现 ARVC 患者 Dsc2、JUP 和 Dsg2 外显子片段基因存在错义突变。在头发毛囊组织中,Dsg4 特异性地存在于皮层中,Bazzi 等^[28]研究发现,在小鼠、大鼠和人中,Dsg4 基因靶向突变导致稀毛症可能是由于在形态上毛囊细胞的黏附丧失^[10]。

2 对皮肤分化和形态形成的影响

2.1 对组织分化和形态形成的影响

桥粒芯糖蛋白各亚型的不同表达影响着组织分化和形态形成,当桥粒芯糖蛋白表达减少、增多或缺失时都会引起组织的改变。Rickman 等^[29]证明编码 Dsg1 的基因不足将会表现出手掌和脚掌的表皮增厚从而导致纹状掌跖角化病。在小鼠体内 Dsc1^[15]、Dsg3^[30]、Dsg4^[10]的丧失导致组织间黏附丧失引起起疱,同时还伴随着增殖和分化的改变。Dsc1 通常在表皮上层表达。Chidgey 等^[31]有针对性的敲除小鼠 Dsc1 基因,不久以后,小鼠表现出表皮脆弱,皮肤棘层松解,导致皮肤屏障功能障碍,而中性粒细胞在病灶部位蓄积进一步损失组织引起增殖、分化、角蛋白 6 和 16 的过多表达。

2.2 对表皮分化和形态形成的影响

桥粒芯糖蛋白各亚型的不同表达影响着表皮的形态形成并能调节增殖和分化,在正常表皮,Dsg1 和 Dsg3 分布在复层鳞状上皮细胞,主要在表皮和黏膜。在复层鳞状上皮的棘层和颗粒层的 Dsg3 异常表达导致从皮肤到黏膜上皮都伴随有屏障功能受损^[32]。文献报道,Dsg3 能调节表皮的分化,Merritt 等^[33]研究表明,特异性地使转基因小鼠表皮基底层的 Dsg3 过多表达,持续维持 12 周后,发现小鼠皮肤剥脱、角化过度、黏附丧失并伴随有分化的异常,对组织做免疫组化染色发现表皮棘层增厚。有一些常染色体隐性疾病都是由于黏附的丧失导致外胚层发育不良,皮肤脆性综合征由 PKP1 基因突变引起皮肤起疱,掌跖角化病等,然而,头发、汗腺和指甲的异常可能是由于外胚层在形态形成过程中发生改变所引起的^[34]。Dsg3 和 Dsc3 在基底层、基底上层和增生层大量存在,Dsg1 的表达与其他桥粒钙黏蛋白完全不同,它主要集中在基层和基层上部的分

界处。在小鼠体内改变桥粒钙黏蛋白的正常表达将破坏表皮的结构和功能,证明了这些黏附分子对表皮的增殖、分化和形态形成的重要影响^[7, 32-33]。

3 对细胞内信号转导通路的影响

桥粒钙黏蛋白的主要作用是黏附和维持组织的完整性,针对桥粒钙黏蛋白出现的一些疾病主要是因为黏附丧失还是涉及桥粒钙黏蛋白调节信号通路还不太明确。因此这部分通过转基因或敲除小鼠基因来研究桥粒钙黏蛋白对细胞内信号转导途径的影响。Chen 等^[35]在培养的 SW480 细胞中发现血小板亲和蛋白能和 Dsg1、Dsg2、Dsc1、Dsc2 等共同上调 β -catenin/T 细胞因子信号。通过改变表皮中桥粒钙黏蛋白的表达部位也能影响信号途径,转基因小鼠皮肤基底上层 Dsg2 的表达激活了 P13 激酶/ATK、MEK-MAPK、STAT3 和 NF- κ B 通路^[36]。Berkowitz 等^[37-38]通过动物模型证明了 PV IgG 结合 Dsg3 激活了 P38MAPK,阻止了自身抗体介导的 HSP27 磷酸化和细胞骨架的重排。

Dsg1 有多种功能,不仅维持了细胞与细胞之间的黏附,而且能促进表皮的分化,如 Dsg1 能通过抑制 EGFR-Erk1/2 信号和 MAPK/ERK 信号来促进表皮的分化和形态形成,为皮肤角化病患者的治疗提供一种新的治疗靶点^[39-40]。尽管有研究报道下游信号 RhoGTP 酶导致分化,但对于在角质形成细胞上游的调节蛋白(GEFs 或 GAPs)能调节 Rho 信号还鲜为人知,Dubash 等^[41]在 GEF 上游敲除 Bcr,结果 Bcr 的缺失减少了 Dsg1 的表达并且阻碍了角质形成细胞 MAL/SPF 信号,GEF Bcr 作为 RhoA/MAL 信号的调节者能通过 Dsg1 促进角质形成细胞的分化。结直肠癌的发生与多种原癌基因的激活和抑癌基因的失活有关,Dsc2 是一种跨膜的黏附蛋白,有文献报道 Dsc2 在结直肠癌的发病进程中发挥重要作用,Kolegraff 等^[42]证实了 Dsc2 的缺失能促进结直肠癌细胞的增殖并且激活 AKT/ β -catenin 信号使体内肿瘤生长,说明 Dsc2 能抑制肿瘤的生长。在原发性肺癌中,Dsc3 是一个潜在的诊断肺鳞状细胞癌的标志。Cui 等^[43]通过实验证明在肺癌细胞中,Dsc3 也能通过抑制表皮生长因子和细胞外信号调节激酶通路抑制肿瘤的增殖、扩散和转移。

4 结语

细胞间连接是维持细胞形态和组织结构完整性的关键结构,而桥粒为细胞与细胞之间提供了一个强大的连接作用,这种连接需要抵抗强大的机械应

力,目前国内外对桥粒的研究也越来越多,并取得了突破性的进展,如桥粒钙黏蛋白能影响细胞之间的黏附,细胞的分化和形态形成,随着遗传学技术和现代分子生物学的发展,使人们通过转基因或基因敲除等新技术认识到桥粒钙黏蛋白对维持组织完整性的重要性。研究表明桥粒钙黏蛋白对信号转导和激活信号通路后的影响对人类疾病和生物学的发展有了进一步的理解,但是这些特定的蛋白及其亚型与特定组织信号通路之间的关系还有待进一步研究。可借助于蛋白质组学、质谱分析、高通量筛选等方法作更深入的探讨,这将有利于与桥粒钙黏蛋白有关的皮肤性疾病的治疗手段的发展。

参考文献

- [1] Amagai M. Autoimmune and infectious skin diseases that target desmogleins [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2010, 86(5): 524-537.
- [2] Garrod D, Chidgey M. Desmosome structure, composition and function [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1778(3): 572-587.
- [3] Dusek R L, Godsel L M, Green K J. Discriminating roles of desmosomal cadherins: beyond desmosomal adhesion [J]. *J Dermatol Sci*, 2007, 45(1): 7-21.
- [4] Garrod D R, Merritt A J, Nie Z X, et al. Desmosomal cadherins [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14(5): 537-545.
- [5] Nuber U A, Schäfer S, Schmidt A, et al. The widespread human desmocollin Dsc2 and tissue-specific patterns of synthesis of various desmocollin subtypes [J]. *Eur J Cell Biol*, 1995, 66(1): 69-74.
- [6] Schäfer S, Koch P J, Franke W W. Identification of the ubiquitous human desmoglein, Dsg2, and the expression catalogue of the desmoglein subfamily of desmosomal cadherins [J]. *Exp Cell Res*, 1994, 211(2): 391-399.
- [7] Elias P M, Matsuyoshi N, Wu H, et al. Desmoglein isoform distribution affects stratum corneum structure and function [J]. *J Cell Biol*, 2001, 153(2): 243-249.
- [8] Shimizu H, Masunaga T, Ishiko A, et al. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus sera show an inversely graded binding pattern to extracellular regions of desmosomes in different layers of human epidermis [J]. *J Invest Dermatol*, 1995, 105(2): 153-159.
- [9] King I A, Tabiowo A, Purkis P, et al. Expression of distinct desmocollin isoforms in human epidermis [J]. *J Invest Dermatol*, 1993, 100(4): 373-379.
- [10] Kljuic A, Bazzi H, Sundberg J P, et al. Desmoglein 4 in hair follicle differentiation and epidermal adhesion: evidence from inherited hypotrichosis and acquired

- pemphigus vulgaris [J]. *Cell*, 2003, 113(2): 249-260.
- [11] Denning M F, Guy S G, Ellerbroek S M, *et al.* The expression of desmoglein isoforms in cultured human keratinocytes is regulated by calcium, serum, and protein kinase C [J]. *Exp Cell Res*, 1998, 239(1): 50-59.
- [12] Johns S A, Soullier S, Rashbass P, *et al.* Foxn1 is required for tissue assembly and desmosomal cadherin expression in the hair shaft [J]. *Dev Dyn*, 2005, 232(4): 1062-1068.
- [13] Smith C, Zhu K, Merritt A, *et al.* Regulation of desmocollin gene expression in the epidermis: CCAAT/enhancer-binding proteins modulate early and late events in keratinocyte differentiation [J]. *Biochem J*, 2004, 380(Pt 3): 757-765.
- [14] Samuelov L, Sarig O, Harmon R M, *et al.* Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(10): 1244-1248.
- [15] Amagai M, Klaus-Kovtun V, Stanley J R. Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion [J]. *Cell*, 1991, 67(5): 869-877.
- [16] Mahoney M G, Wang Z, Rothenberger K, *et al.* Explanations for the clinical and Microscopic localization of lesions in pemphigus foliaceus and vulgaris [J]. *J Clin Invest*, 1999, 103(4): 461-468.
- [17] Ishii K, Amagai M, Komai A, *et al.* Desmoglein 1 and desmoglein 3 are the target Autoantigens in herpetiform pemphigus [J]. *Arch Dermatol*, 1999, 135(8): 943-947.
- [18] Amagai M, Matsuyoshi N, Wang Z H, *et al.* Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein [J]. *Nat Med*, 2000, 6(11): 1275-1257.
- [19] 肖异珠, 杨致邦. 金黄色葡萄球菌表皮剥脱毒素致病作用与机体防御机制研究进展 [J]. 中国皮肤性病杂志, 2009, 23(7): 443-445.
- [20] Descargues P, Deraison C, Bonnart C, *et al.* Spink5-deficient mice mimic Netherton syndrome through degradation of desmoglein 1 by epidermal protease hyperactivity [J]. *Nat Genet*, 2005, 37(1): 56-65.
- [21] Getsios S, Amargo E V, Dusek R L, *et al.* Coordinated expression of desmoglein 1 and desmocollin 1 regulates intercellular adhesion [J]. *Differentiation*, 2004, 72(8): 419-433.
- [22] Sherrill J D, Kc K, Wu D, *et al.* Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis [J]. *Mucosal Immunol*, 2014, 7(3): 718-729.
- [23] Pilichou K, Nava A, Basso C, *et al.* Mutations in desmoglein-2 gene are with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2006, 113(9): 1171-1179.
- [24] Kant S, Holthöfer B, Magin T M, *et al.* Desmoglein 2-dependent arrhythmogenic cardiomyopathy is caused by a loss of adhesive function [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2015, 8(4): 553-563.
- [25] Pereira Fernandes M, Azevedo O, Pereira V, *et al.* Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with left ventricular involvement: a novel splice site mutation in the DSG2 gene [J]. *Cardiology*, 2015, 130(3): 159-161.
- [26] Rasmussen T B, Palmfeldt J, Nissen P H, *et al.* Mutated desmoglein-2 proteins are incorporated into desmosomes and exhibit dominant-negative effects in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy [J]. *Hum Mutat*, 2013, 34(5): 697-705.
- [27] 王张生. 致心律失常性右室心肌病的临床特征及致病基因筛查 [D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [28] Bazzi H, Getz A, Mahoney M G, *et al.* Desmoglein 4 is expressed in highly differentiated keratinocytes and trichocytes in human epidermis and hair follicle [J]. *Differentiation*, 2006, 74(2/3): 129-140.
- [29] Rickman L, Simrak D, Stevens H P, *et al.* N-terminal deletion in a desmosomal cadherin causes the autosomal dominant skin disease striate palmoplantar keratoderma [J]. *Hum Mol Genet*, 1999, 8(6): 971-976.
- [30] Pulkkinen L, Choi Y W, Simpson A, *et al.* Loss of cell adhesion in Dsg3bal-Pas mice with homozygous deletion mutation (2079del14) in the desmoglein 3 gene [J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 119(6): 1237-1243.
- [31] Chidgey M, Brakebusch C, Gustafsson E, *et al.* Mice lacking desmocollin 1 show epidermal fragility accompanied by barrier defects and abnormal differentiation [J]. *J Cell Biol*, 2001, 155(5): 821-832.
- [32] Elias P M, Matsuyoshi N, Wu H, *et al.* Desmoglein isoform distribution affects stratum corneum structure and function [J]. *J Cell Biol*, 2001, 153(2): 243-249.
- [33] Merritt A J, Berika M Y, Zhai W, *et al.* Suprabasal desmoglein 3 expression in the epidermis of transgenic mice results in hyperproliferation and abnormal differentiation [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(16): 5846-5858.
- [34] Bergman R, Sprecher E. Histopathological and ultrastructural study of ectodermal dysplasia/skin fragility syndrome [J]. *Am J Dermatopathol*, 2005, 27(4): 333-338.
- [35] Chen X, Bonne S, Hatzfeld M, *et al.* Protein binding and functional characterization of plakophilin 2. Evidence for its diverse roles in desmosomes and beta-catenin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(12): 10512-10522.
- [36] Brennan D, Hu Y, Joubert S, *et al.* Suprabasal Dsg2 expression in transgenic mouse skin confers a hyperproliferative and apoptosis-resistant phenotype to keratinocytes [J]. *J Cell*

- Sci*, 2007, 120(Pt 5): 758-771.
- [37] Berkowitz P, Hu P, Liu Z, *et al*. Desmosome signaling. Inhibition of p38MAPK prevents pemphigus vulgaris IgG-induced cytoskeleton reorganization [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(25): 23778-23784.
- [38] Berkowitz P, Hu P, Warren S, *et al*. P38MAPK inhibition prevents disease in pemphigus vulgaris mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(34): 12855-12860.
- [39] Harmon R M, Simpson C L, Johnson J L, *et al*. Desmoglein-1/Erbin interaction suppresses ERK activation to support epidermal differentiation [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(4): 1556-1570.
- [40] Getsios S, Simpson C L, Kojima S, *et al*. Desmoglein 1-dependent suppression of EGFR signaling promotes epidermal differentiation and morphogenesis [J]. *J Cell Biol*, 2009, 185(7): 1243-1258.
- [41] Dubash A D, Koetsier J L, Amargo E V, *et al*. The GEF Bcr activates RhoA/MAL signaling to promote keratinocyte differentiation via desmoglein-1 [J]. *J Cell Biol*, 2013, 202(4): 653-666.
- [42] Kolegraff K, Nava P, Helms M N, *et al*. Loss of desmocollin-2 confers a tumorigenic phenotype to colonic epithelial cells through activation of Akt/ β -catenin signaling [J]. *Mol Biol Cell*, 2011, 22(8): 1121-1134.
- [43] Cui T, Chen Y, Yang L, *et al*. The p53 target gene desmocollin 3 acts as a novel tumor suppressor through inhibiting EGFR/ERK pathway in human lung cancer [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(12): 2326-2333.