

The Function of Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule-1 (PECAM-1) in Mechanotransduction

Shengcun Li, Jichun Han, Jing Shang*

School of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu
Email: *shangjing21cn@cpu.edu.cn

Received: Mar. 8th, 2018; accepted: Mar. 21st, 2018; published: Mar. 27th, 2018

Abstract

Atherosclerosis is a chronic, inflammatory disease form at specific regions of the arterial tree such as in the vicinity of branch points, the outer wall of bifurcations, and the inner wall of curvatures, where disturbed flow occurs. Local factors, such as hemodynamic forces, play a major role in the regional localization of atherosclerosis. Endothelial cell (EC) surfaces are equipped with numerous mechanoreceptors capable of detecting and responding to forces stimuli. After activation of mechanoreceptors, a complex network of several intracellular pathways is triggered. These pathways lead to phosphorylation of several transcription factors (TFs), which bind positive or negative shear stress responsive elements (SSREs) at promoters of mechanosensitive genes, ultimately, modulating cellular function and morphology. Here, we focus on the function of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1), one of the mechanoreceptors, in mechanotransduction.

Keywords

PECAM-1, Mechanoreceptors, Mechanotransduction

PECAM-1在机械信号转导的作用

李胜存, 韩吉春, 尚 靖*

中国药科大学中药学院, 江苏 南京
Email: *shangjing21cn@cpu.edu.cn

收稿日期: 2018年3月8日; 录用日期: 2018年3月21日; 发布日期: 2018年3月27日

*通讯作者。

摘要

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As)是一种慢性炎症性疾病,好发于血管分支、分叉及弯曲内侧这些血流紊乱部位。局部因素如血流动力学在动脉粥样硬化好发局部位置过程中起重要作用。内皮细胞表面有很多可以感受力刺激的机械感受体,机械感受体一旦活化会激活细胞内数条信号通路,引起某些转运因子发生磷酸化,与机械敏感响应原件结合调控机械敏感基因的表达,调节细胞功能变化。本文就机械感受体PECAM-1在机械信号转导中的作用进行综述。

关键词

PECAM-1, 机械感受体, 机械信号转导

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As)是一种发生在大中型动脉的慢性、炎症性的纤维增厚性疾病。尽管整个血管暴露在致动脉粥样硬化的系统性危险因素中(如高脂血症,吸烟、高血压、糖尿病、慢性感染和遗传倾向),但As病变主要发生在血管分支点附件、分岔外壁、弯曲血管的内壁这些血流紊乱的区域。局部因素如血流动力学在As发生局灶性中起主要作用[1]。

从动脉粥样硬化的病灶选择性入手,通过研究病灶性部位的血流动力学,人们发现动脉粥样硬化病变位置与动脉内血液的流动低速区、回流区相关,而这些区域所共有的血流动力学特点,就是低的壁面剪应力(LSS) ($0\sim 4\text{ dyne/cm}^2$)或交变的壁面剪应力[2]。目前普遍认为,低剪应力和长的粒子(如脂质)滞留时间才是动脉疾病最危险的血流动力学因素[3]。低剪切力可以诱导内皮细胞功能紊乱,致动脉粥样硬化因子分泌增多而抗动脉粥样硬化因子分泌减少,促进动脉粥样硬化发生和进展。

内皮细胞(EC)的表面存在着许多可以感受和响应内皮剪切力刺激的机械感受体,如血小板内皮细胞粘附分子-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1)、整合素家族、受体酪氨酸激酶、G蛋白及G蛋白偶联受体、离子通道等[4] [5] [6]。机械感受体活化后会激活细胞内数条信号通路[4] [5] [7] [8] [9] [10]。这些通路可同时被激活并进行信号转导,进而引发一系列生物学效应。本文重点阐述机械感受体 PECAM-1 在血流剪切力机械信号感受、传导及其调控的相关生物学功能。

2. PECAM-1

PECAM-1 是细胞粘附分子中的免疫球蛋白超家族成员,分子量 130 KD,主要在人粒细胞,单核细胞,血小板和血管内皮细胞的表面上表达[11],参与多种生物学功能如血小板活化,信号转导,白细向内皮细胞迁移及炎症反应。PECAM-1胞内区有两个免疫受体酪氨酸抑制基序(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM))。PECAM-1第663位酪氨酸和第686位酪氨酸被磷酸化后,募集含Src同源域蛋白(Src homology 2)与其结合,主要是含SH2酪氨酸磷酸酶(SH2 domain-containing protein tyrosine phosphatase, SHP-2)。可与PECAM-1磷酸化ITIMs相结合的含Src同源域蛋白主要有Src家族激酶(Src family

kinase, SFK), SHP-1, 磷脂酶 C γ (Phospholipase C γ , PLC γ)等[6] [12]。

3. PECAM-1 参与血流剪切力信号感受

PECAM-1 作为机械敏感受体, 其活性受机械信号调节。内皮细胞在施加剪切力后 PECAM-1 会发生迅速磷酸化[13] [14], 随即即可诱导酪氨酸磷酸酶 SHP-2 向内皮细胞间连接处聚集, 引起下游信号通路的活化。研究发现 PECAM-1、血管内皮细胞钙粘素(Vascular endothelial cell cadherin, VE-cadherin)和血管内皮生长因子受体 2 (Vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2)参与形成机械敏感复合物, 参与机械力的感受和传导。其中 PECAM-1 直接感受机械力刺激, VE-cadherin 起衔接蛋白作用, VEGFR2 起活化磷酸酰肌醇 3-OH (Phosphatidylinositol-3-OH kinase, PI3K)作用[6]。

4. PECAM-1 介导的血流剪切力信号转导

4.1. PECAM-1/SHP-2/Gab1

研究表明 SHP2, Gab1, 蛋白激酶 A (Protein Kinase A, PKA)参与血流剪切力诱导的 NO 合酶的活化[15], 血流剪切力可以促进 SHP2、Gab1 酪氨酸磷酸化及 Akt、eNOS 活化。Gab1 突变可抑制血流剪切力诱导的 Akt 的磷酸化, Gab1 Tyr627 (YF-Gab1)突变抑制 Gab1 与 SHP2 结合及血流剪切力诱导的 eNOS 的磷酸化。而 siRNA 沉默 PECAM-1 可抑制血流剪切力诱导的 Gab1 的酪氨酸磷酸化和膜转移以及 Akt 和 eNOS 的活化, 同样在 PECAM-1^{-/-}小鼠中发现剪切力诱导的 Gab1 及 eNOS 磷酸化降低[16]。这些结果表明 PECAM-1 在血流诱导的 Gab1 磷酸化及信号转导起重要作用(图 1)。

4.2. PECAM-1/SHP-2/ERK

细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase-1/2, ERK1/2)在剪切力诱导的内皮细胞功能紊乱中起重要作用。王志梅[17]研究发现低剪切力可以通过 ERK/eNOS 信号通路引起内皮细胞氧化应激, 低剪切力促进 ERK 和 eNOS^{Thr495} 位点磷酸化, 给予 ERK 抑制剂 PD98059 可以抑制低剪切力诱导的 eNOS^{Thr495} 的磷酸化, 增加 SOD 活性。有研究表明血流剪切力诱导的内皮细胞 ERK1/2 及 eNOS 的活化需要 PECAM-1 的参与[18], HUVECs 或 BAECs 给予剪切力 10 分钟后 ERK1/2、eNOS 发生显著磷酸化, siRNA 沉默 PECAM-1 可抑制血流剪切力诱导 ERK1/2、eNOS 的磷酸化。表明 PECAM-1 参与调节机械信号向 ERK1/2 的转导(图 1)。

4.3. PECAM-1/PI3K/Akt

已在多种类型的细胞中发现 Phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI(3)K)参与整合素的活化[19]。在内皮细胞中, 给予血流刺激 15 s 后就发现 PI(3)K 亚基 p85 发生磷酸化, 并在后续时间持续增强。剪切力诱导的 PI3K 的活化需要 PECAM-1、VE-cadherin 及 c-Src 的参与, 剪切力在数秒内即可活化 c-Src [6]。研究表明在给予血流 15 s 时 Src 激活达到最大水平, 略微快于 PI(3)K 的磷酸化, Src 抑制剂 PP2 或 SU6656 可抑制血流诱导的 PI(3)K p85 亚基和整合素 $\alpha v\beta 5$ 的活化[7]。因此 Src 家族激酶是剪切力诱导的 PI(3)K 依赖的整合素活化的上游。VE-cadherin^{-/-}内皮细胞给予剪切力后 PI(3)K 磷酸化及 AKT 磷酸化并未增加, Src 的活化虽然延迟并没有被抑制。然而 PECAM-1^{-/-}内皮细胞给予剪切力后 PI(3)K、AKT 及 Src 都未见活化[6]。因此 Src 的活化需要 PECAM-1 参与, 而 VE-cadherin 参与 PECAM-1 信号向 PI(3)K/Akt 的传递(图 1)。

4.4. PECAM-1/ $\alpha v\beta 3$ /Ras

整合素家族粘附分子(integrins)整合素家族粘附分子是由 α 和 β 亚单位组成的二聚体糖蛋白, 主要介

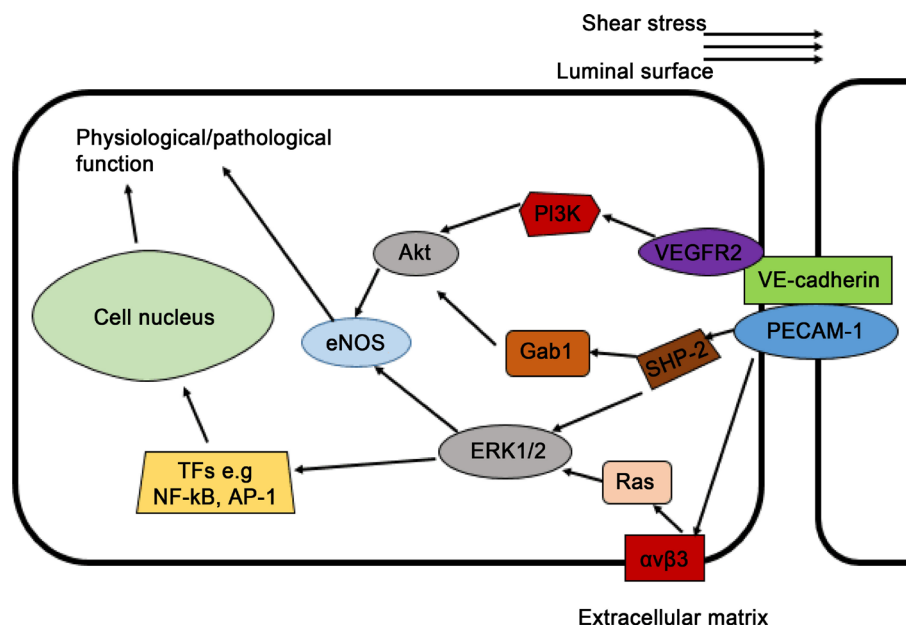


Figure 1. The mechanotransduction of shear stress induced by PECAM-1

图 1. PECAM-1 介导的血流剪切力信号转导

导细胞与细胞外基质(extra cellular matrix, ECM)的相互作用,在细胞粘附、细胞迁移、细胞生长分化和炎症中发挥着重要作用[20]。整合素家族作为内皮细胞重要的机械感受体介导机械信号有细胞外向细胞内的转导[21],例如 $\alpha v\beta 3$ 是血管内皮细胞中重要的整合素分子,血流剪切力能引起它与接头分子(adaptor) Shc 的结合,进一步通过 Shc-Grb2-Sos 激活 Ras 蛋白,上调 ERK 和 JNK 的活性,而抗 $\alpha v\beta 3$ 的特异性抗体能阻断血流剪切力对 ERK 和 JNK 的活化[22]。研究发现剪切力诱导的 $\alpha v\beta 3$ 的活化受 PECAM-1 的调节[6], PECAM-1^{-/-}内皮细胞给予剪切力后整合素 $\alpha v\beta 3$ 并未被激活,表明 PECAM-1 可能作为 $\alpha v\beta 3$ 上游信号分子参与剪切力诱导的 $\alpha v\beta 3$ 的活化(图 1)。

5. PECAM-1 介导的血流剪切力诱导的生物学效应

5.1. PECAM-1 参与剪切力诱导的细胞骨架重排

机械力如血流剪切力直接作用于血管内皮细胞,调控血管内皮细胞的病理生理功能。在血管层流区域,血管内皮细胞沿血流方向紧密排列,而在紊流及低剪切力区域(血管弯曲及分叉处)血管内皮细胞呈多边形或鹅卵石样排列[23] [24]。整合素在剪切力诱导的机械信号转导细胞骨架重排中起重要作用[7],整合素的胞内域可与 α -辅肌动蛋白(α -actinin)、纽蛋白(vinculin)、踝蛋白(talin)、张力蛋白(tensin)等细胞骨架蛋白连接,通过这些骨架蛋白最终连接到肌动蛋白(actin)上,引起细胞的形态变化。血流剪切力可以迅速活化 $\alpha v\beta 3$,进而通过 Rho 参与的细胞骨架重排。PECAM-1^{-/-}内皮细胞给予剪切力后未见细胞骨架沿剪切力方向重排,裸细胞重组 PECAM-1 给予剪切力后细胞骨架发生重排[6]。

5.2. PECAM-1 参与剪切力诱导的内皮细胞炎症反应

炎症反应在动脉粥样硬化的发生发展中起重要作用,多种病理刺激都可以诱导内皮细胞细胞间粘附分子(ICAM)、血管细胞粘附分子(VCAM)及选择素(如 P 选择素和 E 选择素)表达增加,促进单核细胞向内皮细胞的粘附、浸润[25]。NF- κ B 是炎症过程中的关键调控因子,NF- κ B 被激活后向细胞核迁移进而促进炎症相关基因的表达,诱导炎症反应。体内研究表明[6],与层流剪切力处血管相比,野生型小鼠主动

脉分叉处 NF- κ B 核转移明显增加, ICAM-1 表达增多。而 PECAM-1/-小鼠血管分叉处并未发现 NF- κ B 的活化及 ICAM-1 的表达。体外研究发现[26], 低剪切力通过 PECAM-1/PARP-1 通路诱导内皮细胞炎症反应。低剪切力可以诱导 HMGB1 由细胞核向细胞质的转移及释放, 增加 PECAM-1 和 PARP-1 的表达及 TNF- α 、IL-1 β 的分泌。抑制 HMGB1 可抑制低剪切力诱导的炎症反应, 抑制 PARP-1 可以通过抑制 TLR4 的表达及 HMGB1 的迁移抑制炎症反应, PECAM-1 沉默后降低低剪切力诱导的 PARP-1、ICAM-1 的表达及 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌。表明 PECAM-1 参与调节剪切力诱导的内皮细胞炎症反应。

6 总结和展望

当今动脉粥样硬化性心血管疾病仍是引起死亡的最主要原因, 而临床上应用的抗动脉粥样硬化性心血管疾病的药物多为调脂药、抗炎氧化或抗血小板药物, 但这些药物并不能从根本上逆转动脉粥样硬化斑块的存在。充分认知机械敏感受体在动脉粥样硬化斑块形成中的作用有助于人们在动脉粥样硬化斑块形成早期进行预防, 对动脉粥样硬化性心血管疾病的防治中具有重要意义。

参考文献

- [1] Chatzizisis, Y.S. Coskun, A.U., *et al.* (2007) Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*, **49**, 2379-2393. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.059>
- [2] Malek, A.M., Alper, S.L. and Izumo, S. (1999) Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. *JAMA*, **282**, 2035-2042. <https://doi.org/10.1001/jama.282.21.2035>
- [3] Taylor, C.A., Hughes, T.J.R. and Zarins, C.K. (1998) Finite Element Modeling of Bloodflow in Arteries. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, **158**, 156-196.
- [4] Traub, O. and Berk, B.C. (1998) Laminar Shear Stress: Mechanisms by Which Endothelial Cells Transduce an Atheroprotective Force. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **18**, 677-685. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.18.5.677>
- [5] Lehoux, S., Castier, Y. and Tedgui, A. (2006) Molecular Mechanisms of the Vascular Responses to Haemodynamic Forces. *Journal of Internal Medicine*, **259**, 381-392. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01624.x>
- [6] Tzima, E., Irani-Tehrani, M., Kiosses, W.B., *et al.* (2005) A Mechanosensory Complex That Mediates the Endothelial Cell Response to Fluid Shear Stress. *Nature*, **437**, 426-431. <https://doi.org/10.1038/nature03952>
- [7] Tzima, E., del Pozo, M.A., Shattil, S.J., Chien, S. and Schwartz, M.A. (2001) Activation of Integrins in Endothelial Cells by Fluid Shear Stress Mediates Rho-Dependent Cytoskeletal Alignment. *The EMBO Journal*, **20**, 4639-4647. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.17.4639>
- [8] Shyy, J.Y. and Chien, S. (2002) Role of Integrins in Endothelial Mechanosensing of Shear Stress. *Circulation Research*, **91**, 769-775. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000038487.19924.18>
- [9] Lehoux, S. and Tedgui, A. (1998) Signal Transduction of Mechanical Stresses in the Vascular Wall. *Hypertension*, **32**, 338-345. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.32.2.338>
- [10] Davies, P.F., Barbee, K.A., Volin, M.V., *et al.* (1997) Spatial Relationships in Early Signaling Events of Flow-Mediated Endothelial Mechanotransduction. *Annual Review of Physiology*, **59**, 527-549. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.59.1.527>
- [11] Chistiakov, D.A., Orekhov, A.N. and Bobryshev, Y.V. (2016). Endothelial PECAM-1 and Its Function in Vascular Physiology and Atherogenic Pathology. *Experimental and Molecular Pathology*, **100**, 409-415. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2016.03.012>
- [12] Paddock, C., Lytle, B.L., Peterson, F.C., Holyst, T., Newman, P.J., Volkman, B.F. and Newman, D.K. (2011) Residues within a Lipid-Associated Segment of the PECAM-1 Cytoplasmic Domain Are Susceptible to Inducible, Sequential Phosphorylation. *Blood*, **117**, 6012-6023. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-317867>
- [13] Harada, N., Masuda, M. and Fujiwara, K. (1995) Fluid Flow and Osmotic Stress Induce Tyrosine Phosphorylation of an Endothelial Cell 128 k Da Surface Glycoprotein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **214**, 69-74. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2257>
- [14] Osawa, M., Masuda, M., Harada, N., Lopes, R.B. and Fujiwara, K. (1997) Tyrosine Phosphorylation of Platelet Endothelial Cell Adhesionmolecule-1 (PECAM-1, CD31) in Mechanically Stimulated Vascularendothelial Cells. *European*

Journal of Cell Biology, **72**, 229-237.

- [15] Dixit, M., Loot, A.E., Mohamed, A., Fisslthaler, B., Boulanger, C.M., Ceacareanu, B., Hassid, A., Busse, R. and Fleming, I. (2005) Gab1, SHP2, and Protein Kinase A Are Crucial for the Activation of the Endothelial NO Synthase by Fluid Shear Stress. *Circulation Research*, **97**, 1236-1244. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000195611.59811.ab>
- [16] Xu, S., Ha, C.H., Wang, W., Xu, X., Yin, M., Jin, F.Q., Mastrangelo, M., Koroleva, M., Fujiwara, K. and Jin, Z.G. (2016) PECAM1 Regulates Flow-Mediated Gab1 Tyrosine Phosphorylation and Signaling. *Cellular Signalling*, **28**, 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2015.12.007>
- [17] Wang, Z.M., Zhang, J.X., Li, B., Gao, X.F., Liu, Y.R., Mao, W.X. and Chen, S.L. (2014) Resveratrol Ameliorates Low Shear Stress Induced Oxidative Stress by Suppressing ERK/eNOS? Thr495 in Endothelial Cells. *Molecular Medicine Reports*, **10**, 1964-1972. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2390>
- [18] Tai, L.K., Zheng, Q., Pan, S., Jin, Z.G. and Berk, B.C. (2005) Flow Activates ERK1/2 and Endothelial Nitric Oxide Synthase via a Pathway Involving PECAM1, SHP2, and Tie2. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 29620-29624.
- [19] Hughes, P.E. and Pfaff, M. (1998) Integrin Affinity Modulation. *Trends in Cell Biology*, **8**, 359-364. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(98\)01339-7](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(98)01339-7)
- [20] Miranti, C.K. and Brugge, J.S. (2002) Sensing the Environment: A Historical Perspective on Integrin Signal Transduction. *Nature Cell Biology*, **4**, E83-E90. <https://doi.org/10.1038/ncb0402-e83>
- [21] Li, Y.S., Haga, J.H. and Chien, S. (2005) Molecular Basis of the Effects of Shear Stress on Vascular Endothelial Cells. *Journal of Biomechanics*, **38**, 1949-1971. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2004.09.030>
- [22] 唐植辉, 汪南平, 钱煦. 血流剪切力在动脉粥样硬化形成中的作用[J]. 生理科学进展, 2007(1): 37-42.
- [23] Chiu, J.J. and Chien, S. (2011) Effects of Disturbed Flow on Vascular Endothelium: Pathophysiological Basis and Clinical Perspectives. *Physiological Reviews*, **91**, 327-387. <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2009>
- [24] Davies, P.F., Civelek, M., Fang, Y. and Fleming, I. (2013) The atherosusceptible Endothelium: Endothelial Phenotypes in Complex Haemodynamic Shear Stress Regions *in Vivo*. *Cardiovascular Research*, **99**, 315-327. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt101>
- [25] Ross, R. (1999) Atherosclerosis—An Inflammatory Disease. *The New England Journal of Medicine*, **340**, 115-126.
- [26] Qin, W., Mi, S. and Li, C. (2015) Low Shear Stress Induced HMGB1 Translocation and Release via PECAM-1/PARP-1 Pathway to Induce Inflammation Response. *PLoS ONE*, **10**, e0120586. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120586>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: pi@hanspub.org