

Cx43截短型异构体相关研究综述

鲍昱帆, 刘月华, 赵 丽*

中国药科大学基础医学与临床药学学院, 江苏 南京

收稿日期: 2026年7月28日; 录用日期: 2026年8月22日; 发布日期: 2026年9月1日

摘 要

连接蛋白(Connexin), 是一类能够形成间隙连接的膜蛋白, 对细胞间通讯非常重要。Connexin 43 (Cx43), 由GJA1编码, 是表达最为丰富的蛋白, 尤其是在心脏中。基于Cx43的间隙连接能够实现离子在细胞间的直接转运, 从而协调心肌细胞之间的电信号, 在维持心律的过程中发挥重要的作用。Cx43的表达和定位的改变已被证实与心源性猝死和心力衰竭等多种病理过程有关。Cx43能够通过GJA1 mRNA的内部翻译形成多种异构体, 这对Cx43的功能非常重要。越来越多的证据表明, 在这些异构体中表达最为丰富的GJA1-20k, 能够发挥细胞通讯以外的功能, 包括维持线粒体稳态, 保护细胞免受氧化应激, 调节线粒体预适应, 以及调节细胞骨架等。GJA1-20k在这些过程中的作用, 使得它具有巨大的治疗潜力, 特别是在治疗心肌梗死、缺血/再灌注损伤和心律失常等心血管疾病方面。除了GJA1-20k, GJA1-11k也被发现具有和全长Cx43不一样的独特作用。了解GJA1-11k的生成以及它在细胞周期中的作用, 或许能够成为在多种疾病模型中调控细胞生长的新靶点。我们对这些异构体进行了总结, 希望能够对Cx43和产生的异构体有更加整体全面的认识。

关键词

连接蛋白, Cx43, 异构体, GJA1-20k, GJA1-11k

A Review of Research on Truncated Isoforms of Cx43

Yufan Bao, Yuehua Liu, Li Zhao*

School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: July 28, 2026; accepted: August 22, 2026; published: September 1, 2026

Abstract

Connexins are membrane proteins forming gap junctions essential for intercellular communication.

*通讯作者。

文章引用: 鲍昱帆, 刘月华, 赵丽. Cx43 截短型异构体相关研究综述[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 98-110.
DOI: 10.12677/acm.2026.1693026

Connexin 43 (Cx43), encoded by GJA1, is the most abundant connexin, especially in the heart. Cx43-based gap junctions enable the direct intercellular transport of ions, critical for cardiac rhythm by synchronizing electrical impulses between heart cells. Alterations in Cx43 expression and localization have been implicated in pathologies from sudden cardiac death to heart failure. Essential to Cx43 function is its intrinsic ability to form diverse isoforms through internal translation of GJA1 mRNA. Evidence has accumulated that, GJA1-20k, the most abundant of these isoforms, has been recognized to have a wide range of additional functions beyond directing Cx43-based intercellular communication, including maintaining mitochondrial homeostasis, protecting against oxidative stress, mediating mitochondrial preconditioning and cytoskeletal modulation. The involvement of GJA1-20k in these processes confers it great therapeutic potential, especially in treating cardiovascular diseases such as myocardial infarction, ischemia/reperfusion injuries, and arrhythmias. In addition to GJA1-20k, GJA1-11k has also been found to have unique roles different from those of full-length Cx43. Understanding the apparently unique role of GJA1-11k and its generation in cell cycle regulation may uncover a new target for affecting cell growth in multiple disease models. We have summarized these isoforms, hoping to gain a more holistic and comprehensive understanding of Cx43 and the isoforms produced.

Keywords

Connexin, Cx43, Isoforms, GJA1-20k, GJA1-11k

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 总述

连接蛋白(Connexin)是一类几乎在所有组织或细胞类型中均有表达的同源蛋白家族,它们通常会组装成紧密排列的间隙连接,被称为 GJs [1]。目前为止,研究者们已经在哺乳动物基因组中鉴定出了 20~21 种不同的连接蛋白基因。Connexin 43 (Cx43)是人类基因组中由 21 个连接蛋白组成的蛋白质家族的成员之一,其中,Cx43 的表达最为丰富和广泛[2],它能够在大多数细胞类型中被检测到,并且参与多种生物进程。例如,Cx43 是心肌细胞、骨细胞、皮肤细胞和星形胶质细胞中表达最丰富的连接蛋白。Cx43 在同步心脏收缩、通过机械转导调节骨量、维持无血管表皮的完整性[3]、以及协调中枢神经系统的活动[4]中发挥着重要的作用。Cx43 的突变或失调可导致多种人类疾病,例如掌跖角化病、心脏病和癌症[5] [6]。

Cx43 的 6 个连接蛋白亚基能够聚合形成半通道,半通道能够介导细胞内与细胞外环境之间的分子交换。位于相邻两个细胞的半通道能够进行对接,形成间隙连接,允许小分子代谢物和离子通过,从而维持细胞的电耦合和代谢耦合,这对心脏尤为重要[7]。目前研究发现,多种以传导系统阻滞和心律失常为特征的心肌病,包括急性心肌梗死和心力衰竭都被证实与细胞间间隙连接通讯受损有关。Cx43 还参与调控骨组织中成骨细胞的细胞间通讯,通过促进骨重建信号的传递,有助于维持骨密度和骨骼的完整性[8],并且有研究发现,骨骼异常与 Cx43 的突变和失调有关。Cx43 的表达异常(无论是上调还是下调)还有可能影响癌症的发生和发展。Cx43 的表达具有癌症特异性,并且可能随着癌症的分期而发生变化。研究表明,Cx43 可能通过间隙连接调节抗凋亡和生长信号来促进癌细胞的存活,并且能够通过调节癌细胞的运动、癌细胞与细胞外基质(ECM)成分的相互作用来促进癌细胞的转移[9]-[11]。

Cx43 在最初被认为是间隙连接介导的细胞间通讯所必需的蛋白质,然而在这几年,研究者们对 Cx43 的认知发生了很大变化。最近的研究表明,Cx43 还能够通过隧道纳米管(TNTs)和细胞外囊泡来调节非相

邻细胞之间的通信。TNTs 的主要功能之一是调节细胞间电耦合和 Ca^{2+} 流, 研究发现, Cx43 常位于 TNTs 的一端, 并且观察到, 当缺乏间隙连接, 或间隙连接的功能受到阻滞时 TNTs 连接的细胞间电耦合受到抑制, 说明 Cx43 是 TNTs 调节的电耦合所必需的[12]-[14]。含有 Cx43 的 TNTs 能够在多种生物和生理过程中发挥作用, 例如未成熟神经元和星形胶质细胞在成熟过程中的 Ca^{2+} 的信号传导和电耦合[15], 除此之外, 也有研究表明在神经的迁移和分化过程中, Cx43 能够通过调节 TNTs 介导的耦合来发挥重要的作用[15]。越来越多的证据表明, TNTs 中 Cx43 通道的存在能够成为一种调节细胞间通讯的策略, 有助于维持生命体的稳态[16]。细胞外囊泡普遍存在于生物体内的各个部位, 它们能够在器官内支持细胞间通讯, 还能够通过循环系统运输, 从而在远端的器官和组织中引发生物学效应。Soares 等人的研究表明, Cx43 能够在细胞外囊泡表面组装成具有一定功能的通道, 并且能够促进囊泡管腔中内容物的释放[17]。细胞外囊泡中 Cx43 的存在可以被用于治疗。例如, 将阿霉素包裹在含有 Cx43 的大型质膜衍生物囊泡中, 体外治疗有效剂量(LD50)与使用游离药物时相比提高了一个数量级[18]。除此之外, Cx43 的非通道功能还包括调节细胞粘附、分化、增殖和基因转录, 这些功能很大程度上取决于与 Cx43 相互作用的蛋白。目前研究者们对间隙连接和 Cx43 在其中发挥的作用认知较为深刻, 但对于 Cx43 在 TNTs 和细胞外囊泡中的作用认知还较为基础, 因此需要进行进一步的研究, 来揭示 Cx43 在这些生物学过程中的重要性, 以及在人类疾病中的作用[19]。

连接蛋白基因拥有类似的结构, 它们至少有 2 个外显子, 被一个或多个不同大小的内含子分隔开[20]。与大多数连接蛋白一样, Cx43 基因(GJA1)由两个外显子组成。第一个外显子编码 5'非翻译区(UTR), 而第二个外显子则编码 5' UTR 的 16 个碱基对、整个编码序列以及 3' UTR。5' UTR 中含有一个内部核糖体进入位点(IRES), 这个位点可能会促进帽非依赖性翻译[21]。GJA1 mRNA 可以通过框内 AUG 密码子的替代翻译产生六种较短的 Cx43 异构体[22]。随着探索的深入, 研究者们发现这些异构体能够发挥与全长 Cx43 不同的作用, 因此我们总结了不同的 Cx43 的异构体在不同的生物过程中所发挥的作用, 重点聚焦于研究较为深入的异构体 GJA1-20k, 并且试图探讨这些异构体未来在临床应用中的可能性。

2. 异构体的生成

Cx43 由 GJA1 基因的单个编码外显子编码, 因此它只有一个编码 mRNA 的变体, 没有 Cx43 剪接变体。然而近年来的研究发现, 除了全长 Cx43 外, 还存在内源性的、经内部翻译产生的 Cx43 C 端异构体, 这些异构体是由相同的 GJA1 mRNA 经替代翻译产生的[22]-[25]。当核糖体翻译起始于下游的三联密码子而非第一个编码密码子时, 则会发生替代翻译[26]。例如, p53 mRNA 可以通过使用不同的起始密码子而产生异构体。具体来说, 通过启动子 1 (promoter 1)转录生成的 mRNA, 通过在经典起始密码子(AUG1)处启动翻译, 能够生成全长 P53 (FLp53)异构体。当含有一个框内终止密码子的内含子 2 (intron 2)通过可变剪接被保留下来时, 会导致 FLp53 蛋白的翻译被提前终止, 翻译从下游的起始密码子 AUG40 处重新启动, 产生 $\Delta 40\text{p53}$ 异构体[27]。GJA1 mRNA 在第一个起始密码子 AUG 下游还含有六个额外的起始密码子(AUG), 这些密码子能够编码氨基酸, 同时也能够作为核糖体起始位点, 意味着翻译能够从这些位点中的任意一个开始, 从而产生缺乏 Cx43 N 末端的蛋白质。这使得 GJA1 基因能够翻译出包括全长 Cx43 在内一共 7 种不同的蛋白质, 分子量分别约为 43, 32, 29, 26, 20, 11 和 7 kDa [22] [26] (见图 1)。由于这些异构体在膜结构域的数量和大小上有所不同, 因此可能具有与全长 Cx43 不同的功能[28]。一些异构体已经为间隙连接的转运、功能及调控机制提供了全新的认识。此前被认为是由全长 Cx43 介导的机制, 近期研究发现实则由这些截短异构体承担[29]。除了内部翻译以外, 近来有研究发现替代翻译的另一种方式渗漏扫描机制也可能调节 Cx43 截短异构体的形成。María José Muñoz 及其团队通过敲除起始密码子, 引入 OOF 终止密码子, 以及弱化 Kozak 序列发现, 全长 Cx43 的生成受到了抑制, 而截短异构体的表达

则不变或增加,说明扫描核糖体可能绕过了第一个 AUG 起始密码子,从下游的 AUG 起始密码子开始翻译[30]。这一发现拓展了对间隙连接蛋白家族非经典翻译调控的理解。

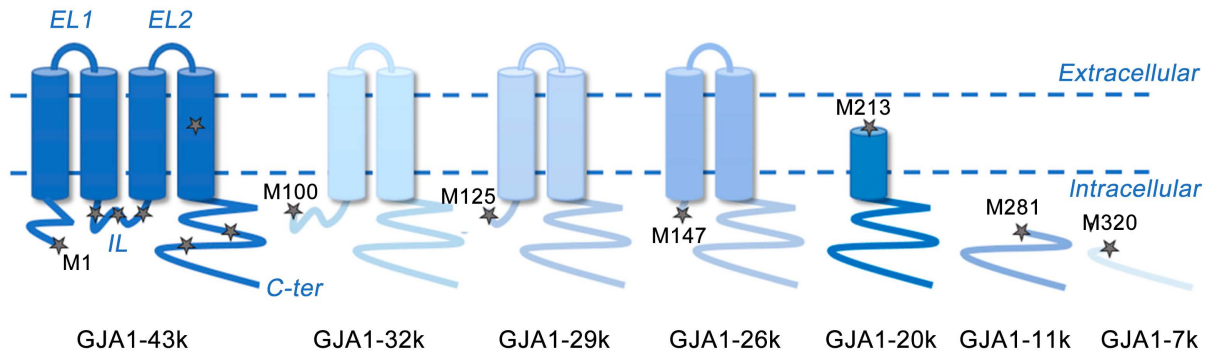


Figure 1. Topology of Cx43 and of its multiple endogenous isoforms

图 1. Cx43 及其多种内源性异构体的拓扑结构

3. GJA1-20k

3.1. GJA1-20k 的结构

GJA1-20k 是由 GJA1 mRNA 的第 213 位甲硫氨酸(M213)作为起始密码子通过内部翻译产生的,分子量约为 20 kDa。GJA1-20k 包含了 Cx43 的第四个跨膜结构域的一部分以及整个羧基末端结构域。由于 GJA1-20k 不包含完整的跨膜结构域,跨膜结构域在 Cx43 单体寡聚化时负责形成间隙连接通道,因此 GJA1-20k 自身不能形成半通道,但保留了 Cx43 羧基末端结构域的所有特征[31]。GJA1-20k 的 CT 结构域包含与信号蛋白和细胞骨架进行相互作用的多个位点,包括位于 Cx43 第 234~259 氨基酸的微管结合域(MTBD)以及 RPEL 样模体[32],它们是 GJA1-20k 调控细胞骨架、参与线粒体运输等非通道功能的结构基础。GJA1-20k 的独特结构与它的功能作用密切相关,由于缺少疏水性跨膜结构域,这使得 GJA1-20k 能够在不受 N 末端结构域限制的情况下参与其他细胞通路[32]。此外,截短的结构使得 GJA1-20k 能够更自由地与细胞骨架蛋白和线粒体调节因子相互作用,从而在细胞骨架重塑和线粒体稳态等方面发挥作用。

3.2. GJA1-20k 的生成与表达调控

GJA1-20k 是 Cx43 产生的六种较小异构体中表达最丰富的一种[22]。Chatterjee 等人首次报道在斑马鱼心脏中观察到了 20 kDa 特异性蛋白条带[33]。体外实验表明, GJA1-20k 蛋白在多种原代细胞(内皮细胞、成纤维细胞、角质形成细胞、心肌细胞、神经元、星形胶质细胞等)以及源自不同类型肿瘤(乳腺癌、肺癌、脑癌和前列腺癌)的癌细胞系中均有表达。在体内, GJA1-20k 已经在多个组织中被发现,包括心脏和大脑,迄今为止关于 GJA1-20k 的研究主要也在心脏和大脑的组织中进行。

GJA1-20k 由 GJA1 mRNA 通过替代翻译产生[22][23][34](见图 2),但调节这一过程的机制仍然受到持续的讨论。Smyth 和 Shaw 认为,生成 GJA1-20k 的内部翻译是帽非依赖性的,可能是由于 GJA1 基因存在一个或多个 IRES 序列,这些序列能够介导核糖体直接进入并进行翻译[22]。Clàudia Salat-Canella 等人则认为,与典型的 IRES 序列(如 EMCV)不同, GJA1 的内部翻译并不仅仅受到 bona fide IRES 序列的调节,完整的 5'甲基化帽结构的存在似乎也是必需的。除了带帽 RNA 外,上游的活跃翻译或核糖体扫描(在 M1 AUG 被敲除的情况下)也是高效的内部翻译所必需的[34]。最近, Zeitz 等人报道,由于替代启动子的使用,人类细胞中存在三种由不同的转录起始位点(tss)产生的 GJA15'UTR 异构体[35]。并且他们发现,较短的 GJA1 5'UTRs 会促进全长 Cx43 的翻译,而不是产生 GJA1-20k 的替代翻译。这些研究结构共

同表明, 为了更全面地理解 GJA1 翻译和 GJA1-20k 合成所涉及的潜在机制应当展开进一步的研究, 包括对其他翻译起始方式的评估, 例如需要游离的 mRNA 5'末端才能发挥作用的非帽依赖性翻译增强子 (CITEs)。

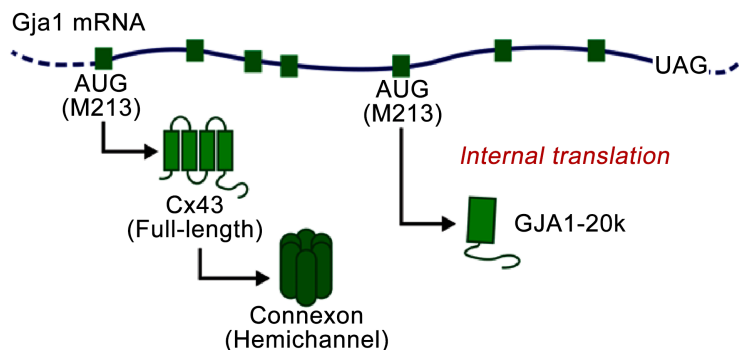


Figure 2. Generation of GJA1-20k
图 2. GJA1-20k 的生成

尽管 GJA1-20k 与多种疾病相关, 且在多种细胞系中均有表达, 但关于调控 GJA1-20k 表达的分子信号通路我们仍知之甚少。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路能够促进帽依赖性翻译, 在新生小鼠的心肌细胞中抑制该信号通路使得 GJA1-20k 的表达增加[22]。在 HeLa 细胞中过表达 Cx43, 再用 mTOR 抑制剂雷帕霉素进行处理后发现了同样的结果[34]。在同一项研究中, 作者用化学抑制剂 CGP57380 进行抑制, 或者基因敲除 MAP 激酶相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 $\frac{1}{2}$ (Mnk1/2), 发现 GJA1-20k 的表达增加。因为 EGFR 通路在癌症中经常被激活, 并且能够激活位于下游的 mTOR 和 Mnk1, 所以作者用 EGFR 抑制剂厄洛替尼对 HeLa 细胞进行了处理, 发现 GJA1-20k 的表达有所增加, 说明 Mnk1, 以及位于上游的 EGFR 通路和 PI3K/Akt 信号通路能够调节 GJA1-20k 的翻译过程。

3.3. GJA1-20k 与线粒体

GJA1-20k 具有通过多个维度来调节线粒体, 从而维持细胞能量稳态的能力。

3.3.1. 线粒体定位与运输

与全长 Cx43 一样, GJA1-20k 也能够定位到线粒体, 但 GJA1-20k 是定位在线粒体外膜[28] [36]。目前对 GJA1-20k 在不同的线粒体亚群中的定位我们仍了解甚少, 但是有早期的一项研究表明 GJA1-20k 能够定位于心肌细胞的 ssm 线粒体[28]。除了心肌细胞外[28], 在 HaCaT 细胞, HEK293 细胞, 神经胶质细胞, 心脏成纤维细胞, HeLa 细胞中也发现了 GJA1-20k 与线粒体的共定位[36]。最初明确的 GJA1-20k 在线粒体中的作用, 是它能够促进微管依赖的线粒体运输[36]。GJA1-20k 含有一个 MTBD [37], 和 Cx43 半通道的运输方式类似, 能够沿着微管运输线粒体[36]。在星形胶质细胞中, GJA1-20k 通过 Cx43 半通道能够将线粒体运输至神经元[38]。这种线粒体的运输有助于在创伤性脑损伤(TBI)下对受损神经元进行保护性修复。全长 Cx43 也可以和微管结合, 并通过微管“高速公路”调节它向细胞膜的转运, 但是目前没有研究报道全长 Cx43 的 MTBD 参与线粒体运输的过程[29]。

3.3.2. GJA1-20k 与线粒体保护性分裂

Shimura 等人发现, GJA1-20k 能够诱导线粒体分裂, 并且 GJA1-20k 诱导生成的较小的线粒体在氧化应激下能够抑制活性氧(ROS)的生成[39]。一般而言, 在哺乳动物细胞中, 线粒体分裂的动力学过程主要是由动力蛋白相关蛋白 1 (DRP1)和动力蛋白 2 (DNM2)进行调节[40] [41], 特别是 DRP1 的活性受到磷

酸化的调节[42]。然而 GJA1-20k 并没有改变 DRP1 的表达或磷酸化水平[39],在敲低 DRP1 或 DNM2 后,依旧能观察到 GJA1-20k 诱导的线粒体分裂,说明 GJA1-20k 介导的线粒体分裂独立于经典的 DRP1 调节的分裂通路,或至少位于其下游[39]。除了 DRP1 外,肌动蛋白对完成线粒体分裂也必不可少。对转染了 GJA1-20k 的 HEK293 细胞进行动态成像发现肌动蛋白会在细胞线粒体周围组装,形成围绕外膜的丝状环结构。说明 GJA1-20k 能够将肌动蛋白细胞骨架招募至线粒体膜[39]。因为 GJA1-20k 在线粒体膜富集,所以 GJA1-20k 诱导的肌动蛋白聚合发生在线粒体膜周围。并且用肌动蛋白聚合抑制剂 Latrunculin A (LatA) 进行处理,发现 GJA1-20k 能够稳定肌动蛋白丝并防止 LatA 破坏肌动蛋白,因此 GJA1-20k 可以通过稳定线粒体周围的肌动蛋白网络来抑制 LatA 处理下的线粒体伸长[39]。

内质网也能够在线粒体分裂位点与肌动蛋白和 DRP1 相互作用,诱导线粒体分裂的最终阶段。目前尚不清楚 GJA1-20k 是否能够直接与内质网进行相互作用,或者内质网是否参与 GJA1-20k 诱导的线粒体分裂,但是最近研究者们发现,在过表达 GJA1-20k 的细胞中,内质网网络增加,说明内质网的参与有助于 GJA1-20k 诱导的线粒体分裂,但机制仍需要进行进一步研究[43]。

3.3.3. GJA1-20k 对代谢的保护作用

GJA1-20k 是一个应激反应肽。为了探讨 GJA1-20k 对氧化应激的保护作用,Shimura 等人研究了 HEK293 细胞在外源性 H_2O_2 处理诱导氧化应激后线粒体 ROS 的生成情况。当细胞没有处于应激状态时,GJA1-20k 的存在并不影响线粒体 ROS 的生成,而当有外源的 H_2O_2 存在时,GJA1-20k 能够抑制线粒体 ROS 的增加。说明,当细胞处于非应激状态时,GJA1-20k 虽然抑制线粒体呼吸,但并不影响稳态 ROS 的生成,然而在应激状态下,GJA1-20k 具有减少有毒 ROS 生成的作用[39]。

在小鼠心脏中,aav9 诱导的 GJA1-20k 过表达能够抑制线粒体呼吸,这种作用有益于在缺血再灌注损伤(I/R)后减少心肌梗死的面积。相比之下,GJA1-20k 缺失(M213L 突变)小鼠心脏在缺血再灌注损伤中受到严重损伤[43]。缺血再灌注损伤不仅存在于心脏,在脑、肝、肾、骨骼肌等其他器官也能见到。Cx43 是连接脑内星形胶质细胞与神经元的主要间隙连接蛋白,被认为具有预防缺血性中风的保护作用[44]。最近有研究发现,GJA1-20k 能够通过促进线粒体转移参与损伤神经元的修复[38][45]。鉴于 GJA1-20k 在心脏 I/R 损伤中的保护作用,有望进行进一步研究来证明 GJA1-20k 对大脑 I/R 损伤也具有保护作用。这些研究说明,除了 Cx43,GJA1-20k 可以作为一种具有保护作用的线粒体调节因子,而有关线粒体内 Cx43 (位于线粒体内膜)和 GJA1-20k (位于线粒体外膜)的细节差异还有待进一步探索。

3.3.4. GJA1-20k 与细胞骨架

肌动蛋白是细胞内最丰富的蛋白质之一,在维持细胞形态、调节细胞的运动,分裂以及囊泡运输过程中能够发挥重要的作用。Rachel Baum 等人通过在 HeLa 细胞中转染 LifeAct 质粒,发现当 GJA1-20k 过表达时,并不会影响肌动蛋白的总量,但是会诱导细胞内 F-肌动蛋白丝数量增多,并且变长,变粗,有利于肌动蛋白网络的稳定[32][43]。除此之外,高水平的内源性或者外源性 GJA1-20k 表达,能够诱导细胞质中肌动蛋白斑点的形成,而全长 Cx43 则不能诱导肌动蛋白斑点的生成。肌动蛋白斑点的形成说明当 GJA1-20k 存在时,肌动蛋白的聚合受到了抑制。通过 TIRFM 成像和解聚实验,发现 GJA1-20k 能够直接结合到肌动蛋白丝的末端,在阻止新肌动蛋白亚基添加的同时抑制纤维伸长[32]。紧接着,他们研究了 GJA1-20k 是如何与肌动蛋白相互作用的,GJA1-20k 的序列中包含一个 RPEL 基序(RPxxxEL),这个基序对应蛋白质末端的九个氨基酸,其中异亮氨酸替代了末端的亮氨酸(374RPRPDDLEI382)。通过计算机模拟分子对接,进行结构对比和构象分析,结果显示,GJA1-20k 的末端能够通过和已知含有 RPEL 基序的蛋白类似的构象嵌入肌动蛋白的 RPEL 结合裂隙中,说明 GJA1-20k 可能通过末端的九个氨基酸中的 RPEL 样结构域与肌动蛋白进行相互作用。并且通过免疫共沉淀,发现 GJA1-20k 能够和肌动蛋白形成复

合物。这些结果表明 GJA1-20k 是一种肌动蛋白加帽蛋白, 能够将 G-肌动蛋白隔离在蛋白池中并稳定丝状 F-肌动蛋白纤维[32]。这种稳定性有助于将微管定向到细胞连接处, 这是通过微管将 Cx43 正确运输至细胞膜的关键步骤。因此 GJA1-20k 能够通过调节肌动蛋白细胞骨架促进 Cx43 向细胞膜的运输[43]。在心脏和大脑受到损伤的过程中, 体内实验与体外实验都证明, GJA1-20k 能够通过促进将 Cx43 运输至细胞边界, 从而发挥保护细胞和组织的作用[22][43][46][47]。除此之外, GJA1-20k 在线粒体外膜富集, 能够招募肌动蛋白富集到线粒体周围, 形成致密的片层结构包裹线粒体, 这一结构被称作“线粒体肌动蛋白笼”, 似乎能够抑制线粒体在应激条件下发生肿胀, 从而维持线粒体形态完整和功能稳定, 起到保护作用[48]。然而 Robin M. Shaw 他们还发现, 将 RPEL 结构域敲除, 截短的 GJA1-20k 依旧能与肌动蛋白发生共定位, 说明 GJA1-20k 还有一个尚未明确的能够与肌动蛋白进行相互作用的结构域。

除了能够和肌动蛋白进行相互作用, GJA1-20k 也能够和微管进行相互作用。早期对全长 Cx43 序列的分析表明, Cx43 CT 结构域包含一个 MTBD, 这个结构域能够允许 α -和 β -微管蛋白进行相互作用, 264RV275 和 247YHAT250 残基对这种相互作用非常重要。因此推测 GJA1-20k 可能是通过与该结构域的 264RV275 和 247YHAT250 残基相互作用, 从而调控微管的生长与缩短[37][49]。而通过实验, 证明了 GJA1-20k 和 α -微管蛋白在细胞质存在共定位, 并且能够发生免疫共沉淀[36][43]。GJA1-20k 与微管的相互作用对微管依赖的线粒体运输非常重要, 因为 GJA1-20k 能够通过微管将线粒体运输至细胞周围, 从而维持线粒体网络的完整性, 还可以通过介导微管-线粒体的相互作用, 防止氧化应激诱导的线粒体断裂, 维持线粒体的功能[36]。与 GJA1-20k 类似, MAP2/Tau 蛋白家族也能够通过特定的结构域与微管结合, 但与 GJA1-20k 不同的是, MAP2/Tau 蛋白家族的主要作用是稳定微管, 抑制微管的解聚, 从而增加微管网络的刚性[50], 这体现了 GJA1-20k 与微管的相互作用在细胞生物学中独特的定位。此外, GJA1-20k 是否能够与负责调节细胞内物质运输和定向递送的微管相关分子马达, 接头蛋白; 或者介导肌动蛋白与微管细胞骨架之间偶联的蛋白进行相互作用将会是未来非常有意义的研究方向。

3.4. 临床考量

目前越来越多的研究表明, 除了与全长 Cx43 之间的联系, GJA1-20k 还具有独立于全长 Cx43 的作用, 因此理解 GJA1-20k 的作用机制对开发治疗不同疾病的新型干预措施非常重要。

缺血性心脏病是全球范围内导致死亡的主要原因之一[51]。因为冠状动脉阻塞会导致心肌缺血, 进而发生坏死[52]。快速恢复闭塞冠状动脉的血流灌注对挽救缺氧心肌细胞是非常重要的, 否则将会发生不可逆的坏死[52]。然而, 再灌注以及线粒体膜电位的快速恢复会导致 ROS 突然增加, 进而引发更严重的氧化应激和肌肉损伤[28]。通过预先短暂缺血减轻缺血性损伤的现象称为缺血预处理(IPC)。如今有多项研究表明线粒体是 IPC 的核心调控因子。保护线粒体可以防止代谢衰竭和心肌细胞死亡[53]。因为观察到 GJA1-20k 与线粒体的共定位, 因此研究者们研究了 GJA1-20k 在 I/R 损伤和 IPC 中的作用。GJA1-20k 是一种在急性和慢性缺血应激过程中表达明显增加的应激反应蛋白。研究者们发现, 在离体 Langendorff 灌流小鼠的心脏中, 当经历了 I/R 损伤后, GJA1-20k 的表达上升了 56% [28]。而将小鼠左前降支(LAD)冠状动脉闭塞 3 周, 在长期缺血性损伤后, 心脏中 GJA1-20k 的表达量增加了 5.3 倍[28]。除了小鼠, 在患有慢性终末期缺血性心脏病患者的人类心脏样本中也观察到了 GJA1-20k 的增加[28]。这些数据都凸显了 GJA1-20k 作为被长期寻找的 IPC 调节因子的潜力。例如, 在器官摘取用于移植之前, 可以进行 GJA1-20k 给药。因为 GJA1-20k 可以进行全身给药, 它有望在大型心血管手术中保护遭受缺血性损伤的各种器官。GJA1-20k 也可能用于治疗急性心肌梗死或脑卒中患者, 以预防再灌注损伤。最近一项新的研究则探讨了 GJA1-20k 在治疗桥粒芯蛋白突变的致心律失常性心肌病(ACM)小鼠模型中的潜力[46]。这项研究发现, GJA1-20k 基因治疗能够通过恢复受损的 Cx43 正向转运, 有效降低与 ACM 相关的致死性心律失常的风

险,说明 GJA1-20k 具有作为心律失常以及相关疾病的治疗靶点的潜力。目前 GJA1-20k 尚未被应用于临床治疗,但有一项专利,研究者们对猪静脉注射 GJA1-20k 后,发现能够迅速增加猪心脏闰盘中 Cx43 的表达,Cx43 间隙连接耦合增强。静脉注射 GJA1-20k 肽的治疗此前从未有过成功的报道,而其他针对 Cx43 C 末端不同区域的合成肽则没有展现出治疗效果。因此,发现 GJA1-20k 能够进入血液中的细胞,并且通过外周静脉注射能够到达猪的心脏,是出乎意料的突破。

除了在心脏,GJA1-20k 也可以被运用到大脑中。前期有研究发现,GJA1-20k 可通过抑制 Cx43 磷酸化在 TBI 后具有神经元线粒体保护及神经功能的保护作用,并且可能和线粒体自噬相关[54]。焦亡(Pyroptosis)是 TBI 后神经元损伤的重要因素[55],而 NLRP3 炎症小体是焦亡的核心因素,并且焦亡可被线粒体自噬抑制[56]。因此,陈伟等人研究了 TBI 患者血清中 GJA1-20k 蛋白,线粒体自噬关键蛋白 Pink1 和 NLRP3 表达的变化,以及这种变化和认知障碍的相关性。他们发现,在无认知障碍患者的颅内,前 1~5 天 GJA1-20k 会发生应激升高,通过线粒体自噬降解 NLRP3,大量产生的 GJA1-20k 能够通过受损的脑血屏障进入血液,导致血清内 GJA1-20k 表达增高[57]。而在有认知障碍的患者中,GJA1-20k 表达受到明显抑制,导致在脑损伤后神经元线粒体自噬对 NLRP3 的降解减少,保护性效应明显降低[57]。这些结果表明,在 TBI 后 1~5 天血清内 GJA1-20k 含量的动态变化与神经元线粒体自噬-焦亡途径以及认知障碍密切相关,并且有望作为预测 TBI 患者的认知功能预后的指标之一,为神经功能的保护认知功能障碍的预防、治疗提供潜在的靶点。

尽管 GJA1-20k 在多种癌细胞系中均有表达,但我们对 GJA1-20k 在癌症中的具体功能仍然知之甚少。Cx43 在肿瘤中具有双重作用。大多数研究表明,Cx43 在乳腺癌、肺癌、黑色素瘤和前列腺癌中主要发挥抑制肿瘤的作用。然而,Cx43 在癌症的发展过程中也可能发挥促进转移的作用,尤其是在前列腺癌、乳腺癌和胶质母细胞瘤中。GJA1-20k 的表达水平能够影响定位到细胞膜上的 Cx43 的比例,可能会间接影响癌细胞的代谢、细胞的动态能力、以及在扩散过程中或者在继发部位内和不同细胞之间的相互作用。

近期的研究表明,间隙连接蛋白在恶性胶质瘤的微环境中发挥着重要作用。Cx43 细胞间通道可以在胶质母细胞瘤(GBM)细胞和星形胶质细胞的交界处形成间隙连接,从而促进肿瘤侵袭[58]。内源性 GJA1-20k 在原代星形胶质细胞、内皮细胞以及某些癌细胞系中均有表达,因此可以认为,GJA1-20k 可能在 GBM 的发展过程中发挥着决定性的作用。如其他文献所述[59] [60],Cx43 的表达水平与前列腺癌细胞(PCa)的转移和扩散有关,而 GJA1-20k 则能够发挥分子伴侣的作用。研究发现[61] [62],细胞膜上 Cx43 的存在能增强前列腺癌细胞与成骨细胞的黏附能力,GJA1-20k 的过表达,尤其当 PCa 细胞处于应激状态时,则会进一步增强这个效应。

肿瘤细胞和成骨细胞能够通过 N-钙黏蛋白/E-钙黏蛋白形成异型黏附连接,导致 mTOR 信号通路被激活,并且能够促进骨转移[63]。Cx43 对细胞黏附具有促进作用[61],而 mTOR 信号通路能够调控 GJA1-20k 的表达,因此 GJA1-20k 可能影响肿瘤细胞和骨细胞之间的异型黏附连接,从而优化转移细胞向骨组织的归巢能力。

GJA1-20k 在心脏和大脑中能够诱导显著的线粒体相关效应,能够和线粒体的外膜进行相互作用,并且在线粒体的分裂中发挥作用[39]。我们合理推测 GJA1-20k 能够通过调节线粒体的数量、大小和亚细胞定位,从而有助于肿瘤细胞的适应性和可塑性。线粒体定位与细胞迁移之间已经建立了明确的联系。研究表明在癌细胞迁移过程中线粒体会重新分布至细胞前沿,并且在侵袭过程中,侵袭足中也出现了线粒体蛋白的富集[64]。在转移性前列腺癌中,线粒体分裂因子(MFF)的水平升高,并且与患者预后不良有关。因此可以推测,前列腺癌细胞在转移微环境中的迁移、侵袭和适应过程中 GJA1-20k 可能发挥了作用。线粒体的运输和癌细胞的适应性有关,Cx43 能够调节间充质细胞与上皮细胞之间的 TNT 形成,从而促进线粒体转移[19] [65],而 GJA1-20k 能够促进 Cx43 向质膜的运输,因此我们推测在前列腺癌中,GJA1-

20k 也可能通过微管转运蛋白调节线粒体活性,进而发挥作用。Tishchenko 等人则研究了 GJA1-20k 在乳腺癌细胞中的作用,发现在敲除 Cx43 细胞里表达 GJA1-20k 似乎能够诱导 TNTs 的生成[66]。

综上所述, GJA1-20k 可能通过调节肌动蛋白组织、引导 Cx43 的转运、并促进纳米管的形成,从而影响细胞的增殖,迁移,以及上皮-间质转化,从而在肿瘤的可塑性、癌细胞转移等过程中发挥作用。GJA1-20k 可能在肿瘤的抑制和发展过程中起到双重作用,为靶向癌症的治疗开辟了新的研究途径。

4. GJA1-11k

除了研究较为深入和清晰的 GJA1-20k,有关 GJA1-11k 的相关研究也取得了一定成果。GJA1-11k,是由替代翻译产生的大小为 11 kDa 的 Cx43 异构体。目前,并没有研究发现 GJA1-11k 在间隙连接通道形成的过程中发挥作用,对 GJA1-11k 的功能也了解甚少。此前有研究发现,当过表达 Cx43CT 端的不同部分时,这些部分有时会定位到细胞核,并且与抑制细胞增殖有关[67]。Epifantseva 等人分析了 HEK293FT 细胞中 6 种 Cx43 的异构体的表达情况,发现只有 GJA1-11k,而不是 GJA1-20k 或 Cx43 的其他异构体,在哺乳动物的细胞核中出现富集的现象,并且他们发现 GJA1-11k 能够通过将细胞阻滞在 G0/G1 期,阻止细胞进入 S 期,从而抑制细胞增殖[68]。Cx43 通常会在肿瘤细胞系或组织中表达下调,且有研究发现,当在癌细胞中过表达 WT Cx43,虽然不能形成间隙连接,但是却能够抑制细胞增殖。研究者们推测,关于癌细胞的细胞核中存在 Cx43 的报道,可能指的就是 GJA1-11k。就外源性引入而言, GJA1-11k 是一种小分子、亲水性、靶向细胞核的肽,可用于癌症治疗。未来的研究应深入探索 GJA1-11k 调控细胞周期进程和细胞增殖的分子机制,并将其转化为针对肿瘤生长和进展的新疗法。

5. 其他异构体

GJA1-32k 是从 M100 通过替代翻译产生的异构体, GJA1-29K 和 GJA1-26K 的产生则说明在替代翻译的过程中 N 末端发生了进一步截短, GJA1-7K 则是目前已知最小的 Cx43 的异构体。有一项研究发现,当缺乏 GJA1-32k、GJA1-29K、GJA1-26K 和 GJA1-20k 这四种异构体时将严重阻碍细胞膜上 Cx43 间隙连接的形成[22],可能这些异构体能够与 GJA1-20k 进行协同作用,从而协助 Cx43 正确地完成寡聚化、转运,并最终精准定位到细胞膜上。但针对这几个异构体的研究仍然存在大量的空白,这几个异构体在细胞内的定位尚未明确,具体的功能也仍有待明确和探索。这可能是因为这些异构体的表达水平较低,为进行检测带来了困难,也可能是因为这几种蛋白的功能效应较为微弱,不易在实验中被观察到,还有可能是因为这几种蛋白质的稳定性较差,容易被降解,从而为实验设计等造成了困难。和已经研究的较为透彻的 GJA1-20k 不同,这些异构体有许多问题仍待解决。对 GJA1-20k 的研究起步较早,目前已经积累下来了一定的研究经验和研究工具,并且已经体现出了一定的转化医学价值,但是不同的异构体之间功能是存在一定差异的,不能假设异构体有相似的功能,需要逐个验证不同异构体的独特功能,系统地理解 Cx43 的整个异构体群体。比如, GJA1-32k,由于保留了更多的跨膜区域,它是否可以更早、更稳定地与尚在内质网或高尔基体膜上的全长 Cx43 进行结合。未来, CRISPR/Cas9 技术等新兴技术的使用,可能会为这些异构体的研究带来新的突破,让我们能对 Cx43 的异构体有更加完整和全面的认识。

6. 总结与展望

通过替代翻译产生较小的异构体,可能成为任何基因,尤其是像 GJA1 这样无法进行剪接的单编码外显子基因产生生物多样性的来源。而在 Cx43 产生的 6 种异构体中, GJA1-20k 则在心脏、大脑等的生理等方面发挥着重要作用,因此我们在这篇综述中,总结了 GJA1-20k 的一些总体特征。GJA1-20k 在细胞中发挥着与全长 Cx43 不同的作用,但这些作用有时和全长 Cx43 密切相关。GJA1-20k 能够调节肌动蛋白细胞骨架,促进 Cx43 的运输,保护线粒体分裂,以及保护线粒体免受氧化应激来介导缺血性预处

理。在未来,当心脏、大脑、肾脏或其他易受缺血性器官可能发生缺血时,GJA1-20k可能作为一种基因疗法,或者作为一种肽类药物具有治疗潜力。除此之外,明确GJA1-20k在肿瘤发展过程中的潜在作用也具有重要意义,可能会为癌症领域的研究带来新的突破。GJA1-11k作为一种比全长Cx43更为有效的细胞生长抑制因子,除了可能成为肿瘤的生长和进展的新的治疗靶点,也有可能和GJA1-20一样成为新的应激反应蛋白。随着对Cx43异构体的探索逐渐深入,与每种不同的异构体相关的细胞现象将会增加,并且可能会在不同的异构体之间发现交叉作用。我们期待在接下来,能够发现除了GJA1-20k和GJA1-11k之外,Cx43的其他异构体的作用。

参考文献

- [1] Leybaert, L., Lampe, P.D., Dhein, S., Kwak, B.R., Ferdinandy, P., Beyer, E.C., *et al.* (2017) Connexins in Cardiovascular and Neurovascular Health and Disease: Pharmacological Implications. *Pharmacological Reviews*, **69**, 396-478. <https://doi.org/10.1124/pr.115.012062>
- [2] Beyer, E.C., Paul, D.L. and Goodenough, D.A. (1987) Connexin43: A Protein from Rat Heart Homologous to a Gap Junction Protein from Liver. *The Journal of Cell Biology*, **105**, 2621-2629. <https://doi.org/10.1083/jcb.105.6.2621>
- [3] Zhang, X.F. and Cui, X. (2017) Connexin 43: Key Roles in the Skin. *Biomedical Reports*, **6**, 605-611. <https://doi.org/10.3892/br.2017.903>
- [4] Xing, L., Yang, T., Cui, S. and Chen, G. (2019) Connexin Hemichannels in Astrocytes: Role in CNS Disorders. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **12**, Article 23. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00023>
- [5] Sinyuk, M., Mulkearns-Hubert, E.E., Reizes, O. and Lathia, J. (2018) Cancer Connectors: Connexins, Gap Junctions, and Communication. *Frontiers in Oncology*, **8**, Article 646. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00646>
- [6] Srinivas, M., Verselis, V.K. and White, T.W. (2018) Human Diseases Associated with Connexin Mutations. *Biochimica et Biophysica Acta—Biomembranes*, **1860**, 192-201. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.04.024>
- [7] Aasen, T., Johnstone, S., Vidal-Brime, L., Lynn, K.S. and Koval, M. (2018) Connexins: Synthesis, Post-Translational Modifications, and Trafficking in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article 1296. <https://doi.org/10.3390/ijms19051296>
- [8] Zhao, D., Liu, R., Li, G., Chen, M., Shang, P., Yang, H., *et al.* (2020) Connexin 43 Channels in Osteocytes Regulate Bone Responses to Mechanical Unloading. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article 299. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00299>
- [9] Bonacquisti, E.E. and Nguyen, J. (2019) Connexin 43 (Cx43) in Cancer: Implications for Therapeutic Approaches via Gap Junctions. *Cancer Letters*, **442**, 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.10.043>
- [10] Aasen, T., Leithe, E., Graham, S.V., Kameritsch, P., Mayán, M.D., Mesnil, M., *et al.* (2019) Connexins in Cancer: Bridging the Gap to the Clinic. *Oncogene*, **38**, 4429-4451. <https://doi.org/10.1038/s41388-019-0741-6>
- [11] Zhou, M., Zheng, M., Zhou, X., Tian, S., Yang, X., Ning, Y., *et al.* (2023) The Roles of Connexins and Gap Junctions in the Progression of Cancer. *Cell Communication and Signaling*, **21**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-01009-9>
- [12] Smith, I.F., Shuai, J. and Parker, I. (2011) Active Generation and Propagation of Ca²⁺ Signals within Tunneling Membrane Nanotubes. *Biophysical Journal*, **100**, L37-L39. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2011.03.007>
- [13] Lock, J.T., Parker, I. and Smith, I.F. (2016) Communication of Ca²⁺ Signals via Tunneling Membrane Nanotubes Is Mediated by Transmission of Inositol Trisphosphate through Gap Junctions. *Cell Calcium*, **60**, 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2016.06.004>
- [14] Wittig, D., Wang, X., Walter, C., Gerdes, H., Funk, R.H.W. and Roehlecke, C. (2012) Multi-Level Communication of Human Retinal Pigment Epithelial Cells via Tunneling Nanotubes. *PLOS ONE*, **7**, e33195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033195>
- [15] Wang, X., Bukoreshtliev, N.V. and Gerdes, H. (2012) Developing Neurons Form Transient Nanotubes Facilitating Electrical Coupling and Calcium Signaling with Distant Astrocytes. *PLOS ONE*, **7**, e47429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047429>
- [16] Osswald, M., Jung, E., Sahm, F., Solecki, G., Venkataramani, V., Blaas, J., *et al.* (2015) Brain Tumour Cells Interconnect to a Functional and Resistant Network. *Nature*, **528**, 93-98. <https://doi.org/10.1038/nature16071>
- [17] Soares, A.R., Martins-Marques, T., Ribeiro-Rodrigues, T., Ferreira, J.V., Catarino, S., Pinho, M.J., *et al.* (2015) Gap Junctional Protein Cx43 Is Involved in the Communication between Extracellular Vesicles and Mammalian Cells. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 13243. <https://doi.org/10.1038/srep13243>

- [18] Gadok, A.K., Busch, D.J., Ferrati, S., Li, B., Smyth, H.D.C. and Stachowiak, J.C. (2016) Connectosomes for Direct Molecular Delivery to the Cellular Cytoplasm. *Journal of the American Chemical Society*, **138**, 12833-12840. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b05191>
- [19] Ribeiro-Rodrigues, T.M., Martins-Marques, T., Morel, S., Kwak, B.R. and Girão, H. (2017) Role of Connexin 43 in Different Forms of Intercellular Communication—Gap Junctions, Extracellular Vesicles and Tunnelling Nanotubes. *Journal of Cell Science*, **130**, 3619-3630. <https://doi.org/10.1242/jcs.200667>
- [20] Willecke, K., Eiberger, J., Degen, J., Eckardt, D., Romualdi, A., Güldenagel, M., *et al.* (2002) Structural and Functional Diversity of Connexin Genes in the Mouse and Human Genome. *Biological Chemistry*, **383**, 725-737. <https://doi.org/10.1515/bc.2002.076>
- [21] Schiavi, A., Hudder, A. and Werner, R. (1999) Connexin43 mRNA Contains a Functional Internal Ribosome Entry Site. *FEBS Letters*, **464**, 118-122. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(99\)01699-3](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(99)01699-3)
- [22] Smyth, J.W. and Shaw, R.M. (2013) Autoregulation of Connexin43 Gap Junction Formation by Internally Translated Isoforms. *Cell Reports*, **5**, 611-618. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.009>
- [23] Ul-Hussain, M., Olk, S., Schoenebeck, B., Wasielewski, B., Meier, C., Prochnow, N., *et al.* (2014) Internal Ribosomal Entry Site (IRES) Activity Generates Endogenous Carboxyl-Terminal Domains of Cx43 and Is Responsive to Hypoxic Conditions. *Journal of Biological Chemistry*, **289**, 20979-20990. <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.540187>
- [24] Rouach, N., Glowinski, J. and Giaume, C. (2000) Activity-Dependent Neuronal Control of Gap-Junctional Communication in Astrocytes. *The Journal of Cell Biology*, **149**, 1513-1526. <https://doi.org/10.1083/jcb.149.7.1513>
- [25] Joshi-Mukherjee, R., Coombs, W., Burrer, C., de Mora, I.A., Delmar, M. and Taffet, S.M. (2007) Evidence for the Presence of a Free C-Terminal Fragment of Cx43 in Cultured Cells. *Cell Communication & Adhesion*, **14**, 75-84. <https://doi.org/10.1080/15419060701402320>
- [26] Basheer, W. and Shaw, R. (2016) The “Tail” of Connexin43: An Unexpected Journey from Alternative Translation to Trafficking. *Biochimica et Biophysica Acta—Molecular Cell Research*, **1863**, 1848-1856. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.10.015>
- [27] Janik, A.M., Tracz-Gaszewska, Z., Misiewicz-Krzemińska, I. and Jamrozik, K. (2026) Biology of P53 Protein Isoforms and Their Significance in Hematological Malignancies. *Frontiers in Oncology*, **16**, Article 1854189. <https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1854189>
- [28] Basheer, W.A., Fu, Y., Shimura, D., Xiao, S., Agvanyan, S., Hernandez, D.M., *et al.* (2018) Stress Response Protein GJA1-20k Promotes Mitochondrial Biogenesis, Metabolic Quiescence, and Cardioprotection against Ischemia/Reperfusion Injury. *JCI Insight*, **3**, e121900. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.121900>
- [29] Epifantseva, I. and Shaw, R.M. (2018) Intracellular Trafficking Pathways of Cx43 Gap Junction Channels. *Biochimica et Biophysica Acta—Biomembranes*, **1860**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.05.018>
- [30] Muñoz, M.J., Cabrera-Andrade, A., Gutierrez-Aguirregabiria, A., Gönenc, I.I., Ramón y Cajal, S. and Aasen, T. (2026) Internal Translation of Truncated Protein Isoforms throughout the Connexin Gene Family. *Genes & Diseases*, **13**, Article 101572. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2025.101572>
- [31] Fournier, S., Clarhaut, J., Cronier, L. and Monvoisin, A. (2025) GJA1-20k, a Short Isoform of Connexin43, from Its Discovery to Its Potential Implication in Cancer Progression. *Cells*, **14**, Article 180. <https://doi.org/10.3390/cells14030180>
- [32] Baum, R., Palatinus, J.A., Waghalter, M., Shimura, D., *et al.* (2022) GJA1-20k, an Internally Translated Isoform of Connexin 43, Is an Actin Capping Protein. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.05.475034v1.full>
- [33] Chatterjee, B., Chin, A.J., Valdimarsson, G., Finis, C., Sonntag, J.M., Choi, B.Y., *et al.* (2005) Developmental Regulation and Expression of the Zebrafish Connexin43 Gene. *Developmental Dynamics*, **233**, 890-906. <https://doi.org/10.1002/dvdy.20426>
- [34] Salat-Canela, C., Sesé, M., Peula, C., Ramón y Cajal, S. and Aasen, T. (2014) Internal Translation of the Connexin 43 Transcript. *Cell Communication and Signaling*, **12**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/1478-811x-12-31>
- [35] Zeitz, M.J., Calhoun, P.J., James, C.C., Taetzsch, T., George, K.K., Robel, S., *et al.* (2019) Dynamic UTR Usage Regulates Alternative Translation to Modulate Gap Junction Formation during Stress and Aging. *Cell Reports*, **27**, 2737-2747.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.114>
- [36] Fu, Y., Zhang, S., Xiao, S., Basheer, W.A., Baum, R., Epifantseva, I., *et al.* (2017) Cx43 Isoform GJA1-20k Promotes Microtubule Dependent Mitochondrial Transport. *Frontiers in Physiology*, **8**, Article 905. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00905>
- [37] Saidi Brikci-Nigassa, A., Clement, M., Ha-Duong, T., Adjadj, E., Ziani, L., Pastre, D., *et al.* (2012) Phosphorylation Controls the Interaction of the Connexin43 C-Terminal Domain with Tubulin and Microtubules. *Biochemistry*, **51**, 4331-4342. <https://doi.org/10.1021/bi201806j>
- [38] Ren, D., Zheng, P., Zou, S., Gong, Y., Wang, Y., Duan, J., *et al.* (2021) GJA1-20K Enhances Mitochondria Transfer

- from Astrocytes to Neurons via Cx43-TnTs after Traumatic Brain Injury. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **42**, 1887-1895. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01070-x>
- [39] Shimura, D., Nuebel, E., Baum, R., Valdez, S.E., Xiao, S., Warren, J.S., *et al.* (2021) Protective Mitochondrial Fission Induced by Stress-Responsive Protein GJA1-20k. *eLife*, **10**, e69207. <https://doi.org/10.7554/elife.69207>
- [40] Lee, J.E., Westrate, L.M., Wu, H., Page, C. and Voeltz, G.K. (2016) Multiple Dynamin Family Members Collaborate to Drive Mitochondrial Division. *Nature*, **540**, 139-143. <https://doi.org/10.1038/nature20555>
- [41] Kamerkar, S.C., Kraus, F., Sharpe, A.J., Pucadyil, T.J. and Ryan, M.T. (2018) Dynamin-Related Protein 1 Has Membrane Constricting and Severing Abilities Sufficient for Mitochondrial and Peroxisomal Fission. *Nature Communications*, **9**, Article No. 5239. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07543-w>
- [42] Sabouny, R. and Shutt, T.E. (2020) Reciprocal Regulation of Mitochondrial Fission and Fusion. *Trends in Biochemical Sciences*, **45**, 564-577. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2020.03.009>
- [43] Basheer, W.A., Xiao, S., Epifantseva, I., Fu, Y., Kleber, A.G., Hong, T., *et al.* (2017) GJA1-20k Arranges Actin to Guide Cx43 Delivery to Cardiac Intercalated Discs. *Circulation Research*, **121**, 1069-1080. <https://doi.org/10.1161/circresaha.117.311955>
- [44] Liang, Z., Wang, X., Hao, Y., Qiu, L., Lou, Y., Zhang, Y., *et al.* (2020) The Multifaceted Role of Astrocyte Connexin 43 in Ischemic Stroke through Forming Hemichannels and Gap Junctions. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 703. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00703>
- [45] Ren, D., Zheng, P., Feng, J., Gong, Y., Wang, Y., Duan, J., *et al.* (2020) Overexpression of Astrocytes-Specific GJA1-20k Enhances the Viability and Recovery of the Neurons in a Rat Model of Traumatic Brain Injury. *ACS Chemical Neuroscience*, **11**, 1643-1650. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00142>
- [46] Palatinus, J.A., Valdez, S., Taylor, L., Whisenant, C., Selzman, C.H., Drakos, S.G., *et al.* (2023) GJA1-20k Rescues Cx43 Localization and Arrhythmias in Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *Circulation Research*, **132**, 744-746. <https://doi.org/10.1161/circresaha.122.322294>
- [47] Xiao, S., Shimura, D., Baum, R., Hernandez, D.M., Agvanyan, S., Nagaoka, Y., *et al.* (2020) Auxiliary Trafficking Subunit GJA1-20k Protects Connexin-43 from Degradation and Limits Ventricular Arrhythmias. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 4858-4870. <https://doi.org/10.1172/jci134682>
- [48] Nguyen, V., Baum, R., Maalouf, M., HUNTER, J., Shimura, D. and Shaw, R. (2024) Abstract Tu146: GJA1-20k Promotes Formation of Mitochondrial Actin Cages. *Circulation Research*, **135**, ATu146. https://doi.org/10.1161/res.135.suppl_1.tu146
- [49] Giepman, B.N.G., Verlaan, I., Hengeveld, T., Janssen, H., Calafat, J., Falk, M.M., *et al.* (2001) Gap Junction Protein Connexin-43 Interacts Directly with Microtubules. *Current Biology*, **11**, 1364-1368. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(01\)00424-9](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(01)00424-9)
- [50] Dehmelt, L. and Halpain, S. (2004) The MAP2/Tau Family of Microtubule-Associated Proteins. *Genome Biology*, **6**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/gb-2004-6-1-204>
- [51] Wong, N.D. (2014) Epidemiological Studies of CHD and the Evolution of Preventive Cardiology. *Nature Reviews Cardiology*, **11**, 276-289. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.26>
- [52] DeBoer, L.W., Rude, R.E., Kloner, R.A., Ingwall, J.S., Maroko, P.R., Davis, M.A., *et al.* (1983) A Flow- and Time-Dependent Index of Ischemic Injury after Experimental Coronary Occlusion and Reperfusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **80**, 5784-5788. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.18.5784>
- [53] Halestrap, A.P., Clarke, S.J. and Javadov, S.A. (2004) Mitochondrial Permeability Transition Pore Opening during Myocardial Reperfusion—A Target for Cardioprotection. *Cardiovascular Research*, **61**, 372-385. [https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(03\)00533-9](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(03)00533-9)
- [54] 陈伟, 赵麟, 刘宁, 郑平, 任大斌, 段剑, 冯九庚. 星形胶质细胞来源的 GJA1-20k 在氧化应激后参与神经元保护作用的机制[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2020, 40(8): 1098-1104.
- [55] Mortezaee, K., Khanlarkhani, N., Beyer, C. and Zendedel, A. (2018) Inflammasome: Its Role in Traumatic Brain and Spinal Cord Injury. *Journal of Cellular Physiology*, **233**, 5160-5169. <https://doi.org/10.1002/jcp.26287>
- [56] Cadwell, K., Liu, J.Y., Brown, S.L., Miyoshi, H., Loh, J., Lennerz, J.K., *et al.* (2008) A Key Role for Autophagy and the Autophagy Gene Atg16l1 in Mouse and Human Intestinal Paneth Cells. *Nature*, **456**, 259-263. <https://doi.org/10.1038/nature07416>
- [57] 陈伟, 冯九庚, 邹树峰, 钟春龙. 颅脑损伤患者血清 GJA1-20k 蛋白表达与认知功能相关研究[J]. 浙江创伤外科, 2021, 26(5): 806-809.
- [58] McCutcheon, S. and Spray, D.C. (2022) Glioblastoma-Astrocyte Connexin 43 Gap Junctions Promote Tumor Invasion. *Molecular Cancer Research*, **20**, 319-331. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.mcr-21-0199>
- [59] Boucher, J., Monvoisin, A., Vix, J., Mesnil, M., Thuringer, D., Debais, F., *et al.* (2018) Connexins, Important Players

- in the Dissemination of Prostate Cancer Cells. *Biochimica et Biophysica Acta—Biomembranes*, **1860**, 202-215. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.06.020>
- [60] Talbot, J., Dupuy, M., Morice, S., Rédini, F. and Verrecchia, F. (2020) Antagonistic Functions of Connexin 43 during the Development of Primary or Secondary Bone Tumors. *Biomolecules*, **10**, Article 1240. <https://doi.org/10.3390/biom10091240>
- [61] Lamiche, C., Clarhaut, J., Strale, P.O., *et al.* (2012) The Gap Junction Protein Cx43 Is Involved in the Bone-Targeted Metastatic Behaviour of Human Prostate Cancer Cells. *Clinical & Experimental Metastasis*, **29**, 111-122. <https://doi.org/10.1007/s10585-011-9434-4>
- [62] Li, Z., Zhou, Z. and Donahue, H.J. (2008) Alterations in Cx43 and OB-Cadherin Affect Breast Cancer Cell Metastatic Potential. *Clinical & Experimental Metastasis*, **25**, 265-272. <https://doi.org/10.1007/s10585-007-9140-4>
- [63] Wang, H., Yu, C., Gao, X., Welte, T., Muscarella, A.M., Tian, L., *et al.* (2015) The Osteogenic Niche Promotes Early-Stage Bone Colonization of Disseminated Breast Cancer Cells. *Cancer Cell*, **27**, 193-210. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2014.11.017>
- [64] Vikramdeo, K.S., Sharma, A., Anand, S., Sudan, S.K., Singh, S., Singh, A.P., *et al.* (2023) Mitochondrial Alterations in Prostate Cancer: Roles in Pathobiology and Racial Disparities. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 4482. <https://doi.org/10.3390/ijms24054482>
- [65] Yao, Y., Fan, X., Jiang, D., Zhang, Y., Li, X., Xu, Z., *et al.* (2018) Connexin 43-Mediated Mitochondrial Transfer of iPSC-MSCs Alleviates Asthma Inflammation. *Stem Cell Reports*, **11**, 1120-1135. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2018.09.012>
- [66] Tishchenko, A., Azorín, D.D., Vidal-Brime, L., Muñoz, M.J., Arenas, P.J., Pearce, C., *et al.* (2020) Cx43 and Associated Cell Signaling Pathways Regulate Tunneling Nanotubes in Breast Cancer Cells. *Cancers*, **12**, Article No. 2798. <https://doi.org/10.3390/cancers12102798>
- [67] Dang, X., Doble, B.W. and Kardami, E. (2003) The Carboxy-Tail of Connexin-43 Localizes to the Nucleus and Inhibits Cell Growth. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **242**, 35-38. <https://doi.org/10.1023/a:1021152709313>
- [68] Epifantseva, I., Xiao, S., Baum, R.E., Kléber, A.G., Hong, T. and Shaw, R.M. (2020) An Alternatively Translated Connexin 43 Isoform, GJA1-11k, Localizes to the Nucleus and Can Inhibit Cell Cycle Progression. *Biomolecules*, **10**, Article 473. <https://doi.org/10.3390/biom10030473>