

· 学科进展与展望 ·

# 上皮细胞生物学

——生物医学多学科交叉的切入点

阮晔纯 陈小章

(香港中文大学上皮细胞生物学研究中心, 香港沙田)

**[摘要]** 上皮细胞在机体内分布广泛,介导着包括呼吸、消化、生殖、听觉和免疫防御在内的一系列重要生理功能。上皮细胞功能紊乱将会导致广泛的病理改变和疾病,例如囊性纤维化病。“上皮细胞生物学研究中心”成立10年来,致力于上皮细胞生物学相关的研究,并通过多学科交叉性的合作取得了一定的成果。本文总结了研究中心以上皮细胞作为多学科交叉的切入点的研究进展,并探讨上皮细胞生物学对机体功能与疾病研究的重要性。

**[关键词]** 上皮细胞,器官功能与疾病,多学科交叉切入点

1999年7月5日,在国家自然科学基金委员会的大力支持和协助下,香港中文大学和军事医学科学院共同创建了我国第一个“上皮细胞生物学研究中心”。10年来,研究中心以上皮细胞作为多学科交叉研究的切入点,致力于将功能基因组学、生殖生物学、肿瘤生物学、免疫学、以及干细胞生物学等不同学科的研究,融合到上皮细胞生物学相关的各个领域,取得了可喜的成果和突破性进展,并在对相关疾病发生机制的研究上有重要的发现,并且建立了新的理论。值此研究中心成立10周年之际,我们在此总结与回顾研究中心围绕上皮细胞所进行的多学科研究及所取得的进展,这将有助于加深对上皮细胞生物学的认识,并推动相关学科的发展。

上皮细胞覆盖机体表面和多个器官管腔内表面,是机体的4大组织细胞之一,广泛分布于皮肤、消化道、呼吸道、泌尿道、生殖系统以及听觉和神经系统等。上皮细胞是机体内外环境的重要屏障,承担机体多种重要生理功能。上皮细胞功能紊乱与缺陷会导致机体重要生理功能的异常,引发各系统的不同种类疾病的发生,轻则如腹泻,重则如肿瘤癌症的发生。因此,研究上皮细胞与各类生物活性分子及相关细胞的相互作用,揭示其调控的分子与细胞基础,阐述各类上皮细胞功能及其在病变过程中信号转导机制的共性和特异性及其变化和意义,是上

皮细胞生物学的重要研究内容。对上皮细胞的研究涉及到生理学、免疫学、细胞生物学、发育和生殖生物学、分子生物学等多个相关学科,因而成为生命科学中的一个重要多学科交叉的基础研究领域,对推动生命科学的发展具有重要意义。

上皮细胞对身体机能影响的重要性可从一种西方人常见的名为囊性纤维化病(cystic fibrosis, CF)的遗传病见一斑。CF疾病涉及汗腺、肺、肝脏、胰腺、小肠及生殖道等多种器官的病变,其病因是由于囊性纤维化跨膜电导调节体(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的编码基因发生突变。CFTR是广泛分布于各类上皮细胞膜上的离子通道蛋白,与上皮细胞的功能紧密相关,而CFTR单基因突变可导致机体全身性、多器官的疾病。近期的研究表明,CFTR突变在东方人种中也有出现,但有不同的疾病表型。因此,这很好地说明了上皮细胞对于整体生理功能所具有的重要意义。尽管如此,人们对上皮细胞在不同器官/系统中的不同功能及其具体机制的认识并不深入。例如,在研究生殖系统中精子和卵子发生、精卵结合、胚胎发育和胚胎着床等生殖事件时,人们大多关注生殖细胞本身,而忽视上皮细胞分泌所形成的生殖道内环境是生殖事件发生的场所,并为这些事件的发生提供必要的条件这样一个事实。例如,将近半个世纪之

本文于2009年11月7日收到。

前人们就发现精子成熟发生在附睾,但精子在附睾中成熟的分子机制却长期以来没有得到阐述。研究中心在中国科学院上海生物化学研究所张永莲实验室合作进行有关附睾特异表达新基因(*Bin1b*)功能研究的过程中,通过建立附睾上皮细胞与精子的共培养体系,发现这个基因产物对精子运动有启动作用,并在细胞水平上阐述了其作用机制(*Science, Nature Cell Biology*)。这一发现首次从分子水平解释了附睾上皮细胞对精子成熟影响的分子机制。又如,精子进入女性生殖道,穿过宫颈和子宫,上游到输卵管的壶腹部与卵子相遇,发生受精。在这过程中,女性生殖道上皮细胞为精子提供了适宜的液体微环境,以保持精子活力,并让精子获得使卵子受精的能力,即获能。虽然生殖生物学家知道碳酸氢根对精子获能的重要性,但对碳酸氢根在女性生殖道中是如何分泌的,这些分泌机制的缺陷是否能造成女性不育,并不清楚。主要原因是缺乏对上皮细胞的分泌机制的了解。研究中心与浙江省医学科学院石其贤教授实验室合作,发现了子宫内膜上皮细胞通过 CFTR 离子通道及相关阴离子转运蛋白将  $\text{HCO}_3^-$  转运至子宫腔内,再进入子宫腔中精子细胞内,激活可溶性腺苷酸环化酶(sAC),升高精子内 cAMP 水平,促进精子获能(*Nature Cell Biology, PNAS*)。而 CFTR 的突变,无论是在女性生殖道上皮还是在精子上,都可能影响精子获能,从而导致不育。CFTR 有 1500 多种突变,它的功能缺陷可能是多种女性和男性不育的重要原因。因此,CFTR 也可能作为诊断不育的一个重要靶点。以上这些重大发现,以及一些长期得不到解决的问题得以解答,就是通过不同学科交叉、共同研究所取得的成果,同时充分证明了上皮细胞对生殖事件发生的重要意义。通过这些与分子生物学以及生殖生物学研究者的合作,我们也架起了从上皮细胞到生殖系统功能研究的桥梁。研究中心目前正在进行的研究还发现,除了精子成熟获能外,精子在睾丸中发生、卵泡在输卵管中早期发育等生殖事件均与生殖道上皮细胞形成的液体微环境或上皮细胞来源因子密切相关。我们所取得的研究进展,以及正在进行的研究说明,对上皮细胞的研究极大地推动了生殖生物学的发展。

上皮细胞大多分布在管腔或管道的内壁,这一点与分布于血管内壁的内皮细胞十分相似,它们都可能对相邻的平滑肌功能有影响。血管内皮细胞能分泌调节因子(如 NO),影响血管平滑肌的功能。那么与内皮细胞结构位置类似的上皮细胞是否会像

内皮细胞一样,具有调节脏器平滑肌的功能呢?的确,已经有不少的药理学研究观察到,在呼吸系统中,呼吸道平滑肌功能受到呼吸道上皮的调节。但是,上皮细胞所分泌的可能调节平滑肌舒张或收缩的因子是什么?这个问题目前还没有人回答。研究中心与中山大学周文良教授实验室合作,在进行大鼠输精管上皮与平滑肌细胞的研究中发现,神经递质 ATP 能激活输精管上皮细胞 P2Y 受体耦联的胞内钙动员,导致上皮细胞释放  $\text{PGE}_2$ ,释放出的  $\text{PGE}_2$  进而激活平滑肌细胞上的 cAMP 依赖的  $\text{K}^+$  通道,从而引起细胞超极化和平滑肌收缩抑制作用。我们因此提出了一个神经-平滑肌-上皮细胞间通讯的工作模型,其中 ATP 是一个重要的神经递质而  $\text{PGE}_2$  是一个上皮来源因子调节输精管平滑肌的收缩与舒张。这一关于上皮细胞来源因子调节平滑肌细胞机制的发现,从一个全新的角度加深了我们对上皮细胞功能的认识。由于神经-平滑肌-上皮细胞体系在机体内普遍存在,上皮细胞参与的对于平滑肌细胞对话调节作用可能普遍存在于其他组织系统,如呼吸和消化系统。因此,该发现具有广泛的生理学意义,也因此,被权威的《生理学杂志》(伦敦)作为封面故事,并被加以评述。

在免疫防御过程中,上皮细胞最先接触管腔内的病原微生物,是免疫防御体系中的第一道防线。在与微生物病原菌的密切接触、粘合后并在细菌或细菌分泌物的刺激下,上皮细胞产生趋化因子或以直接激活的方式,动员上皮下层的免疫细胞包括:中性粒细胞、T/B 淋巴细胞、巨噬细胞等,引起免疫细胞分泌免疫分子,启动一系列的免疫反应,发挥防御功能。同时,免疫细胞也可能反过来影响上皮细胞的功能。因此,上皮细胞层不仅仅是一道简单的内外环境的屏障,它来自外环境中的信号传递至上皮下层的免疫细胞,是内外环境信号转导网络的重要组成部分。然而,在免疫系统研究中,上皮细胞的作用经常被忽视,上皮细胞参与的与微生物病原菌以及免疫细胞间的对话机制研究远远不够深入。香港中文大学与军事医学科学院合作对上皮细胞与淋巴细胞相互作用机制进行了研究。通过上皮与淋巴细胞共培养体系发现,淋巴细胞通过细胞间连接蛋白影响上皮细胞分泌  $\text{HCO}_3^-$ ,上皮细胞来源的  $\text{HCO}_3^-$  具有直接的杀菌能力,从而揭示了之前未被意识到的一种天然免疫的机制。进一步与耶鲁大学分子细胞生理学系合作,我们开始探索上皮细胞和淋巴细胞之间在免疫防御过程中的对话机制。这些

研究表明,上皮细胞在免疫防御过程中起到了积极和重要的作用,加深了我们对机体免疫防御机制的认识。

另外,上皮细胞与许多疾病发生相关,例如癌症。人类癌症绝大多数来源于上皮细胞生产的恶性肿瘤,包括乳腺癌、前列腺癌和肺癌等。上皮细胞分裂、增值与分化过程出现问题导致向癌细胞转化。由此可见,上皮细胞还是研究癌症发生的切入点。研究中心在肿瘤生物学方面的研究也进行了广泛的合作,并发现上皮细胞离子通道对于肿瘤的发生起重要作用。

上皮细胞及相关技术还可能是研究功能基因组学的平台。举个例子,南京医科大学的江苏省生殖生物学重点实验室在人睾丸里发现了一系列新基因,其中一个基因从结构上判断可能是新的 Phospholipase C 的异构体。但是,如何进行进一步的研究?选择什么样的模型?这些问题使研究人员陷入困境。因为这个基因在胰腺上有表达,而我们实验室的前期生理学研究涉及到胰腺导管上皮细胞的 PLC 信号途径,这就为我们与南京医科大学的合作研究奠定的基础。我们推测该基因在胰腺导管上皮

细胞中的 PLC 信号传递过程中起作用,便选择了胰腺导管上皮细胞作为模型并以其分泌活性作为功能指标,据此进行了研究,最后发现这是一个对下游 PKC 和钙都有抑制作用的 PLC 异构体(结果发表在 *Lancet*)。这样我们可以反过来推测该基因在精子发生或精子功能相关的 PLC 环节上有类似的作用。另外,我们也利用上皮细胞相关技术的平台对其他新基因进行功能研究,也收到较好的效果。

综上所述,上皮细胞对机体多个器官/系统具有重要生理意义,并参与了如肿瘤等疾病的发生。研究中心成立 10 年来,以上皮细胞作为多学科交叉的切入点,在多个学科领域都取得了重要的突破。如果以单一学科的研究方法和思路进行研究,这些突破都是不可能的。另外,以上所述的研究课题也先后获得多项国家自然科学基金和“973”项目的资助,说明上皮细胞相关学科的交叉研究的重要性和广阔前景。我们相信,继续沿着研究中心多年来倡导的多学科交叉与合作的研究思路 and 方向,我们国家的上皮细胞生物学相关研究还会不断有重要的发现和取得令世界瞩目的成果。

## EPITHELIAL CELL BIOLOGY

### —An Interface for Multidisciplinary Research in Biomedical Sciences

Ruan Yechun      Chen Xiaozhang

(*Epithelial Cell Biology Research Centre, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong*)

**Abstract** Epithelial cells form a diverse group of polarized tissues and cover or line almost all body surfaces, cavities and tubes. Epithelia act as interfaces between different biological compartments and mediate a wide range of activities that are vital to various body functions, including hearing, host defense/protection, respiration, digestion and reproduction. Disturbance of epithelial cell functions may lead to a spectrum of pathological conditions or diseases, like Cystic Fibrosis. Since the establishment of “Epithelial cell biology research centre” in 1999, we have aimed to promote epithelial-related research through interdisciplinary and multidisciplinary collaborations. Here, we summarized our progresses and discussed the importance of epithelial cell biology in the research of body functions and diseases.

**Key words** epithelial cell, body function and disease, multidisciplinary research