

内源性电场及其生物学意义*

董晓蒙¹⁾ 高晶¹⁾ 孙沁¹⁾ 王晓燕¹⁾ 施利民¹⁾ 高润池¹⁾ 赵敏²⁾ 赵三军^{1)**}

(¹⁾ 云南师范大学生命科学学院, 昆明 650500; (²⁾ School of Medicine, University of California at Davis, California 95616, USA)

摘要 早在 18 世纪, 人们就在肌肉损伤处检测到电流的存在, 但直到近些年这种内源性电场的生物学意义才得到阐释. 研究表明, 内源性电场广泛存在于体内各种组织, 并在系统发育、组织再生等生物学过程中有重要的生物学意义. 本文综述了内源性电场产生的机理及其在伤口愈合、组织再生、胚胎发育以及肿瘤生成过程中的作用, 并对与内源性电场紧密相关的组织水平的离子流动进行综述, 以期对内源性电场的研究提供参考.

关键词 内源性电场, 机理, 离子流, 生物学意义

学科分类号 Q64, Q424

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0100

早在 18 世纪, 意大利生物学家 Galvani 偶然发现当手术刀碰到被解剖的青蛙腿外露神经时, 青蛙腿会发生抽搐现象, 并通过实验证实了“生物电”的存在^[1]. 1831 年, Matteucci 采用电流计 (galvanometer, 以 Galvani 命名) 在蛙腿神经和肌肉受损端测得损伤电流, 进一步证实了神经、肌肉动作电位的存在. 随后德国生理学家 Du Bois Reymond 详细报道了生物电与神经刺激、肌肉收缩之间的关系, 同时还发现手指伤口处存在电流^[2]. 这种区别于动作电位的微直流“生物电”也被称为内源性电场. 但直到 100 年以后, 随着人类认知的发展, 内源性电场的生物学意义才逐步被揭示. 近些年许多研究表明内源性电场具有多种生物学意义, 例如: 电场直接诱导细胞各种行为. Pan 等^[3] 研究发现细胞的分布方向垂直于直流电场方向; Cao 等^[4] 研究发现, 内源性电场能够诱导高尔基体极化; Lobikin 等发现电场还能影响胚胎的发育过程^[5-6]. 此外, 当电场信号与其他生物信号同时存在时, 电场信号是主导细胞行为的重要信号. 例如, 当化学梯度和电场方向相反时, 电场信号是指导细胞迁移方向的主导信号^[4, 7]; 电场甚至可以逆转人类间充质干细胞(hMSCs)的分化状态, 诱导该细胞的分化^[8].

1 内源性电场产生的原理

哺乳动物上皮细胞普遍存在跨上皮电势 (transepithelial potential, TEP). 极化的上皮细胞能够定向地运送离子, 并保持跨上皮细胞的电势, 维持跨上皮电势需要同时满足两个条件. 以角膜为例, 首先, 在角膜上皮细胞之间, 有紧密的胞外连接, 形成致密的电阻屏障, 此外, 角膜上皮细胞膜上的 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶将阳离子(主要是 Na^+) 运送至上皮细胞内侧, 将阴离子(主要是 Cl^-) 运送至上皮细胞层外侧. 上皮组织通过离子的运输, 形成跨上皮电势^[9]. 上皮细胞中分布的离子泵的活动, 在组织内产生细胞外的直流电场^[10], 将其定义为“内源性生物电信号”或“内源性电场(endogenous electrical field)”.

* 国家自然科学基金 - 云南省联合基金(U1132603), 国家重点基础研究发展计划(2012CB518100)和教育部留学回国人员科研启动基金([2013]693)资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0871-65943723, E-mail: sanjunzhao@hotmail.com

收稿日期: 2016-03-25, 接受日期: 2016-06-06

2 内源性电场的生物学意义

内源性电场广泛存在于微生物、植物以及动物的细胞和组织中,对组织、器官及细胞的生物学活动和细胞行为产生明显的影响.墨藻卵、植物的根均可检测到强度为几十到几百 mV/mm 的内源性电场.这种内源性电场通常比膜电位和动作电位弱,与引起快速膜电位变化的动作电位不同的是,它不仅空间跨度大(可达数百微米)且持续时间较长,是一种通常可以持续数小时乃至数天到数周的电场^[9].许多器官、组织和胚胎中都存在内源性电场,例如,正在进行活动的神经元可以生成细胞外电场^[11],血管中血液的流动在内皮细胞壁产生电势^[12],在脊椎动物晶状体存在独特的电流形式,形成内源性电场^[13],Cao 等^[14]在小鼠的脑部测量到强度为 $(1.5 \pm 0.6) \mu\text{A}/\text{cm}^2$ 的电流.此外,肿瘤相对于正常组织区域出现极化,在增生区和非增生区产生电势差,产生肿瘤内源性电场^[15].在蝶螈胚胎的神经胚胎形成阶段,神经板区域也测量到电场的存在^[16].与两栖动物相似,在鸡胚中也检测到电流和电场的存在^[17].在伤口周围、组织再生部位也都检测到内源性电场的存在.研究表明,内源性电场在伤口愈合、组织再生、肿瘤生成以及胚胎发育过程中都具有十分重要的生物学意义.

2.1 伤口愈合过程中的内源性电场

在组织和器官上均覆有上皮,伤口的产生破坏了上皮细胞间的屏障,使得伤口处的电势下降,并低于远离创口处未受伤上皮细胞的电势.由此产生的电势差驱动电流向电势较低的区域(即创口处)流动,这样便产生了横向的、指向创口中心的电场(图 1).

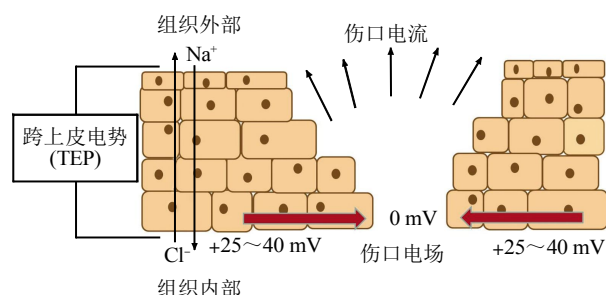


Fig. 1 The mechanism of the endogenous electric fields at wound

图 1 伤口电场的产生原理

伤口处产生的内源性电场可以持续多个小时甚至数天.在伤口边缘 $500 \mu\text{m} \sim 1 \text{mm}$ 的范围内,电信号能够调节不同细胞的行为,直至伤口创面完全被上皮细胞覆盖,这些电信号才消失^[9].电信号可能是损伤部位上皮细胞接收的最早驱使上皮细胞定向迁移至伤口创面的信号^[18].Baer 等^[19]发现,电场能够诱导受伤处星形胶质细胞的多种行为,加大电场强度能够显著增强细胞的迁移和增殖.药理学实验证明,通过增强或者减弱伤口诱发电流的方式能影响伤口愈合的速率.例如,用前列腺素 E2 (PGE2)、氨茶碱(aminophylline)或维生素 C(增强 Cl⁻流出)处理大鼠角膜伤口,可使跨角膜电势差(transcorneal potential difference, TCPD)增强 3~4 倍,经这些药物处理的伤口在伤后的前 10 h 内伤口愈合速度比对照伤口愈合速度快 2.5 倍^[20].而经乌本苷(抑制 Cl⁻流出)处理的伤口,其 TCPD 降低到正常值的 18%,愈合速度明显变慢^[21].伤口内源性电场除了能够指导细胞向伤口中心迁移,同时还将影响伤口周围细胞的分裂.与伤口周围分裂的细胞数目相比,未受损伤区域只有较少的细胞发生分裂,且分裂细胞的比例随离伤口边缘的距离增加而下降^[22].同时在角膜伤口处,纺锤体就平行于电场方向松散地排列,分裂方向与此垂直,用增强电场的药物前列腺素 E2(增强 Cl⁻流出)或氨茶碱处理后,与电场平行排列的细胞数增加了一倍,而在用乌本苷处理后,与电场平行的细胞数减少 20%,指向伤口方向的细胞分裂也随之减少^[23].损伤处的细胞增殖反应随着时间推移而不断变化,在哺乳类和非哺乳类脊椎动物中在损伤 2 天后都出现细胞增殖的峰值^[24-25].

损伤导致的组织内离子流动是内源性电场产生的重要基础.Vieira 等^[26]用离子选择微探针测量了大鼠角膜伤口处的离子流,将所有的离子(Na⁺、Cl⁻、K⁺、Ca²⁺)流量变化汇集后,得到了与电流变化正相关的关系.我们的合作者 Reid 等^[27]用氨茶碱或不含 Cl⁻的溶液,调节伤口电流中的离子组成,可以增强伤口处的内源性电场,提高角膜伤口的愈合速率.

伤口内源性电场的形成过程中,离子通道也起到重要作用.动物脊髓损伤后,运动神经元内 Na⁺流动的持续性上调会导致痉挛反应.Brocard 等^[28]研究了在成年大鼠脊髓损伤后以药物抑制钙蛋白酶的活性减少钠离子通道的分解,减少运动神经元内 Na⁺流动的上调可以缓解脊髓损伤后痉挛反应.同

样, 以利鲁唑(riluzole)来阻滞 Na^+ 流动能够缓解痉挛反应. 通过控制哺乳动物损伤处星形胶质细胞的钠离子通道活性, 增加 Na^+ 浓度, 可以加快伤口的愈合^[29]. Sun 等^[30]的研究发现在呼吸道上皮的伤口处, 抑制跨膜转导调节蛋白的囊性纤维化, 能够显著降低伤口电流. 角膜上皮伤口在体内的愈合过程中, 电信号是首先被触发的信号, 其次是其他因素(如生长因子等)的形成, 最后, 电场作用下参与调节基因的表达及相关功能蛋白质磷酸化去磷酸化过程^[31-32].

我们前期以小鼠皮肤伤口为研究模型发现, 伤口内源性电场的时空分布与角膜不同, 且伤口形状、深浅及造成伤口的原因都会影响伤口内源性电场大小及方向(内部数据). 内源性电场的生物学效应从生物物理学角度解释伤口愈合过程涉及的“电信号”及细胞响应的机制, 这为以后的临床实验提供了一种新的思路. 例如, 使用一些药物改变离子转运蛋白的活性, 通过调节伤口的离子流的组成, 改变跨上皮细胞的电势, 加速伤口的愈合, 为伤口的愈合提供新的辅助疗法.

2.2 组织再生过程中的内源性电场

肢体受伤时, 在残肢末端处生成跨上皮电势, 形成离子流, 而这些离子流是产生内源性电场的基础. 在蝾螈残肢再生处、非洲爪蟾幼体的尾部再生处都检测到电流的存在^[33]. 内源性电场与组织的再生有着密切的关系.

目前已经有研究证明, 利用电刺激可以促进血管的形成和肢体的再生. Leppik 等^[34]研究表明, 低压直流电的刺激能够促进小鼠截肢残端处的愈合和再生. 在软骨组织和维管组织中, 这个效果最为明显. 体内的组织中, 电场刺激能够促进骨头、软骨、血管中充间质干细胞的增殖. 体外实验表明, 电场刺激能够增加成骨的分化. 其他研究也表明, 无论在体外或体内, 电场刺激能够促进充间质干细胞的增殖^[35]、分化^[36]和迁移^[37], 提高血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平, 并激活 VEGF 促进血管的生成^[38]. 另外利用经颅直流电能够刺激大脑运动皮层, 能够抑制痛觉调制系统的反应减少神经性的痛疼^[39]. 在大鼠的外伤性脑损伤后, 经颅直流电的刺激能够改善大鼠的行为和空间记忆功能^[40].

内源性电场能够影响脊髓神经轴突的再生, 研究发现伤口处内源性电场能够增强神经的再生并且影响神经生长的方向^[3]. 伤口处神经芽的定向生长

及神经芽反应的强弱均受内源性电场的控制. 尽管利用乌本苷或呋塞米破坏伤口电场未能阻止早期神经的发芽, 但神经却不再朝伤口边缘定向生长, 当伤口处内源性电场被前列腺素 E2、氨茶碱或维生素 C 增强后, 神经轴突朝向伤口的生长能力增强, 神经芽出现的越多、越早, 出现朝伤口边缘定向生长也越早^[21].

在蝾螈肢体再生过程中, 早期肢体芽存在一个稳定直流电场^[41], 此电流可以持续 5~10 天, 且 Na^+ 是该电流的重要组成部分^[33]. 改变受伤处的跨上皮电势能够使得离子流减少、消失, 甚至改变电流方向, 蝾螈的肢体会发育异常甚至不会再生^[42].

Ozkucur 等^[43]研究表明, 在蝾螈尾巴的再生期间 Na^+ 、 H^+ 直接参与再生过程. 再生芽部位的离子流组成随时间推移而不断变化. 在截肢 6 h 以后, Na^+ 、 H^+ 的流动发生了明显的变化(Na^+ 大量的内流、 H^+ 大量的外流). 多数情况下, 截肢 48 h 后离子仍然发生波动. Tseng 等^[44]发现, 在非洲爪蟾的幼体截肢后诱导尾巴的再生过程中, 电压门控钠离子通道 $\text{Na}_v1.2$ 是必需的, Na^+ 起到了重要的作用. 在肢体再生芽处加强或抑制 Na^+ 的运输, 能改变尾部的再生情况, 同时细胞内 Na^+ 浓度的增加激活 salt-inducible 激酶(salt-inducible kinase, SIK), 随后引发与再生有关的多个通路(包括 BMP、Notch、Wnt、MSX、Fgfs), 这些基因对其他组织的再生有重要的作用. 再如非洲爪蟾幼体的尾部再生, Reid 等^[33]将非洲爪蟾幼体孵化在不含 Na^+ 或不含 Cl^- 的培养液中测量尾部切除之前和之后的电流. 在不含 Cl^- 的培养液中, 非洲爪蟾幼体的尾部有正常的尾部电流和正常的再生能力. 而在不含 Na^+ 的培养液中尾部电流发生降低, 同时再生的能力也显著降低. 改变尾部电流能够改变尾部的再生能力. 通过药物来控制幼体尾巴再生所必需的离子通道, 可以使得尾部再生失败. 抑制尾部 V-ATP 酶的表达, 使得再生基因表达缺失, 伤口处有丝分裂缺乏和神经再生缺失. 非洲爪蟾幼体的正常再生期间电场被 V-ATP 酶抑制剂抑制, 非洲爪蟾幼体就失去尾巴再生的能力. 在尾部异源表达酵母 p 型质子泵(P-type proton pump)后, 再生失败部位恢复了细胞的有丝分裂、基因表达(MSX-1, Notch)和神经生长, 从而形成完整的尾部^[44]. Tseng 等^[41, 45]用药理学方法调控伤口处离子的流动诱发了尾巴和肢体的再生. 这表明通过各种不同的药物来调控组织内的内源性电场, 可以重新实现肢体的再生.

2.3 肿瘤生成过程中的内源性电场

肿瘤的微环境中也有生物电的存在^[46]. 研究发现, 肿瘤细胞表面的电荷发生了明显改变, 相对于正常组织区域肿瘤出现极化, 在非增生区和增生区之间产生电势差, 形成肿瘤内源性电场^[15].

内源性电场可能是促进肿瘤细胞转移的重要因素之一^[47]. 例如在前列腺上皮形成-10 mV 的跨上皮电势并形成相应电场, 在转移的早期, 管道上皮完好无损, 肿瘤细胞向阴极(即管道)转移, 同时由于细胞在原发肿瘤点失去附着力^[48], 使得肿瘤细胞更加容易地迁移至管道腔内, 这些肿瘤细胞在精液或尿液中都能够检测出^[49-50]. 进入循环系统的肿瘤细胞从而进入到其他组织形成二次肿瘤^[48]. 然而, 随着肿瘤细胞转移的进行, 上皮管道发生形变, 跨上皮电势差消失, 肿瘤细胞趋电性运动会慢下来, 甚至可能扭转, 这将促使肿瘤细胞入侵周围组织^[51]. 类似内源性电场强度的直流电场能指导肿瘤细胞的迁移, 且与电压门控离子通道密切相关. 鼠前列腺癌细胞 Mat-lylu(高转移肿瘤细胞)趋向电场的阴极^[51], 该细胞的趋电性主要是依赖于电压门控钠离子通道的活动^[52], 而 AT-2 细胞(低转移性细胞)趋向于电场阳极, 其趋电性主要依赖电压门控钾离子通道的活动^[51]. 内源电场的存在, 可能进一步促进肿瘤细胞的迁移.

离子流动是内源性电场产生的基础, 而离子的流动又依赖于细胞膜上离子通道的调控. 在卵巢癌细胞^[54]、乳腺癌细胞^[55]和前列腺癌^[56]细胞的生长和转移过程中都有离子通道的参与, 包含钾离子通道、氯离子通道、钠离子通道. 大量的研究发现, 通过药理调控抑制钾离子通道可以减少肿瘤细胞的增殖, 例如, Lansu 等^[57]通过阻塞钾离子通道, 阻止 K^+ 流入细胞, 引起细胞凋亡. 维持高水平 K^+ 、 Ca^{2+} 的浓度, 可以抑制细胞周期的进程^[48]; 在子宫内膜癌细胞中采用四乙胺(TEA, 钾离子通道阻断剂)能够抑制肿瘤的形成, 而减少 TEA 将显著增强肿瘤的形成^[58]; Chang 等^[59]在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)和食道鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中, 通过采用四氨基吡啶(4-aminopyridine, 钾离子通道阻断剂)抑制钾离子通道的活性, 使得两种肿瘤细胞的增殖都显著降低; Fraser 等^[60]利用几种钾离子通道阻断剂(如 4-aminopyridine, margatoxin, charybdotoxin 和 verapamil)都能够抑制 AT-2 细胞的增殖. 在非洲爪蟾的胚胎内调控阳离子通道, 能

够引发细胞的超极化, 降低肿瘤形成的发生率^[61].

肿瘤的生长还依赖于新血管的生成, 而血管生成主要依赖于血管内皮细胞的增殖和迁移. 研究表明电场刺激能够指导血管内皮细胞进行定向迁移^[62], 以及血管内皮细胞的增殖行为^[9]. 此外, 有研究表明, 类似内源性电场强度的外加直流电场, 能够降低血管内皮生长因子(VEGF)和血小板来源的内皮细胞生长因子(PD-ECGF)的表达, 抑制肿瘤血管生成^[63-64].

随着研究的深入, 越来越多的证据表明, 内源性电场在肿瘤组织转移和浸润以及促进肿瘤周围血管的生成过程中都具有重要作用. 通过药物方式控制肿瘤中的离子流动, 从而控制内源性电场, 达到抑制肿瘤转移和浸润的效果.

2.4 胚胎发育过程中的内源性电场

发育的胚胎内部都会产生特定的离子流, 由此产生的胚胎内源性电场与胚胎的发育过程有着密切关系. 用药物、机械等方式将胚胎内的内源性电场破坏, 会导致神经、肌肉等的发育受损, 出现各种发育缺陷^[16, 65-67]. 电场能够指导在外胚层和中胚层之间各种类型细胞的行为^[68]. 研究证明, 在胚胎发育的不同部位, 其跨上皮电势(TEP)也存在差异, 蝾螈胚胎中喙处的跨上皮电势比尾部的跨上皮电势高一些, 在胚胎的胚孔发育阶段, 头端位置的细胞外空间测量到强度约为 75~100 mV/mm 的电场^[65], 然而在喙形成区仅有约 30 mV/mm 的电场存在^[9]. 采用非侵入式振动电极(non-invasive vibrating electrodes)检测胚胎电流的分布, 测得在神经嵄的外侧边缘和胚孔是外向电流, 在神经沟中心和外侧上皮是内向电流^[65](图 2).

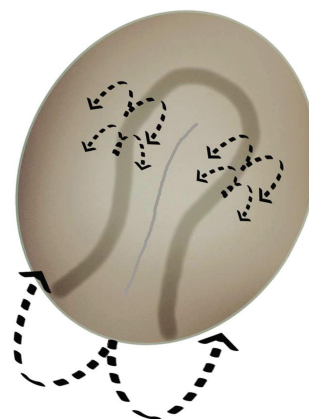


Fig. 2 Distribution of the electric current in the chicken embryo

图 2 鸡胚发育过程中电流的分布

研究发现胚胎是通过自身驱动离子流并通过这些离子流形成内部电场. 在 2~4 天的鸡胚原条处测得强度为 10~20 mV/mm 电场, 在鸡胚的后肠门 (posterior intestinal portal, PIP) 附近测量电场强度约为 20 mV/mm. 这个电场对尾结构的发育非常重要, 减少电场的强度就会导致尾部异常的发育. 蝾螈胚胎发育过程中, 在接近其尾部也发现了强度相似的电场, 在神经胚形成时改变这个电场强度能够引起发育异常^[6]. 非洲爪蟾胚胎生长在一个细胞外钠离子浓度较低的环境中, 扰乱细胞上离子通道, 可使得胚胎发育畸形^[69]. Hotary 等^[17]发现野生型胚胎和隐性突变胚胎之间的跨上皮电势不同, 野生型胚胎的跨上皮电势大约为(17±1) mV, 而隐性突变性胚胎的跨上皮电势低于野生型胚胎的跨上皮电势. 电流的分流能够使得鸡胚的脑部、眼睛和尾部均发生发育畸形. Altizer 等^[67]使用阿米洛利 (amiloride, 钠离子通道阻断剂) 使得鼠胚胎的肢芽电流发生崩溃, 导致胚胎发育畸形. Shi 等^[65]在鸡胚的外胚层尾部插入微电极制造一个人工的离子“逆流”, 扰乱内源性电场, 导致胚胎肢体的发育畸形. 使青蛙胚胎内的离子通道不表达, 能够诱发异位结构的形成. 例如眼睛, 虽然能够形成完整的眼睛, 但是通常在不对称的空间(如肠道)形成^[6]. 调控胚胎内的氯离子通道, 能够诱导外胚层细胞去极化导致肌肉结构发育异常^[5].

在胚胎发育过程中, 电场的出现先于生物形态的出现. 如在两栖类胚胎中的肢芽区, 前肢芽出现的几天前就有电流的出现^[70]. 在小鼠胚胎和鸡胚中, 肢芽出现之前其表面也生成了内源性电场, 并且由肢芽附近向外部延伸^[65], 这表明内源性电场是胚胎发育的需要而不是一个伴生现象. 研究表明胚胎内源性电场具有一定的时间变化和空间分布特点^[71]. 胚胎左右模式(left-right patterning)的发生能够很好地说明这一点, 内源性电场作为信号诱导器官(如心脏、肝脏器官和消化道)位置的不对称分布. 同时, 内源性电场作为生物信息能够影响胚胎的发育过程^[72].

3 结语与展望

内源性电场广泛存在于生物组织, 在生物发育(包括胚胎发育、伤口愈合、组织再生)过程中和肿瘤生成过程中都具有重要作用. 这种作用不是简单的物理或化学作用, 越来越多的研究发现, 电场能够调控基因表达, 调节细胞信号通路相关蛋白质分

子的磷酸化水平, 甚至指导部分功能蛋白在细胞内的定位. 目前有一些学者认为可把电场视作一种生物信号, 在生物体的生长、发育等过程起到指导作用. 然而, 细胞通过何种机制感受电场, 并将信号传递至细胞内从而引起细胞做出响应的机制尚不清晰. 以前已经探知细胞通过一些分子来感应化学、力学、光学乃至磁场, 是否也同样存在类似感应电场的分子? 此外, 在最近的研究中发现, 细胞内一些基因的缺失可导致细胞趋电性的减弱, 而一些基因的缺失似乎又可以增加细胞趋电性. 这其中又涉及怎样的分子机理? 相信, 借助现代细胞学和分子技术的进一步发展, 内源性电场在生长发育过程中的作用及细胞对电场响应的机制将更清晰地展现在人类面前. 未来有望借助物理、化学、乃至生物学的方式调节内源性电场, 进而调控细胞行为, 从而产生人类可预期的生物学效应. 内源性电场的作用是一个具有潜力的研究领域, 将来在组织再生、肿瘤治疗等重要的临床治疗中具有广阔的应用前景.

参 考 文 献

- [1] Piccolino M. The bicentennial of the Voltaic battery (1800-2000): the artificial electric organ. *Trends in Neurosciences*, 2000, **23**(4): 147-151
- [2] Borgens R B, Venable J W Jr, Jaffe L F. Bioelectricity and regeneration: large currents leave the stumps of regenerating newt limbs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1977, **74**(10): 4528-4532
- [3] Pan L, Borgens R B. Strict perpendicular orientation of neural crest-derived neurons *in vitro* is dependent on an extracellular gradient of voltage. *Journal of Neuroscience Research*, 2012, **90**(7): 1335-1346
- [4] Cao L, Pu J, Zhao M. GSK-3beta is essential for physiological electric field-directed Golgi polarization and optimal electrotaxis. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 2011, **68**(18): 3081-3093
- [5] Lobikin M, Pare J F, Kaplan D L, *et al.* Selective depolarization of transmembrane potential alters muscle patterning and muscle cell localization in *Xenopus laevis* embryos. *The International Journal of Developmental Biology*, 2015, **59**(7-9): 303-311
- [6] Pai V P, Aw S, Shomrat T, *et al.* Transmembrane voltage potential controls embryonic eye patterning in *Xenopus laevis*. *Development*, 2012, **139**(2): 313-323
- [7] Zhao M. Electrical fields in wound healing-An overriding signal that directs cell migration. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2009, **20**(6): 674-682
- [8] Sundelacruz S, Levin M, Kaplan D L. Depolarization alters phenotype, maintains plasticity of predifferentiated mesenchymal stem cells. *Tissue Engineering Part A*, 2013, **19**(17-18): 1889-1908
- [9] Mccaig C D, Rajnicek A M, Song B, *et al.* Controlling cell behavior electrically: current views and future potential. *Physiological*

- Reviews, 2005, **85**(3): 943–978
- [10] Moulin V J, Dube J, Rochette-Drouin O, *et al.* Electric potential across epidermis and its role during wound healing can be studied by using an reconstructed human skin. *Advances in Wound Care*, 2012, **1**(2): 81–87
- [11] Goldwyn J H, Rinzel J. Neuronal coupling by endogenous electric fields: Cable theory and applications to coincidence detector neurons in the auditory brainstem. *Journal of Neurophysiology*, 2016, jn 00780 02015
- [12] Trivedi D P, Hallock K J, Bergethon P R. Electric fields caused by blood flow modulate vascular endothelial electrophysiology and nitric oxide production. *Bioelectromagnetics*, 2013, **34**(1): 22–30
- [13] Candia O A, Zamudio A C. Regional distribution of the Na⁽⁺⁾ and K⁽⁺⁾ currents around the crystalline lens of rabbit. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2002, **282**(2): C252–262
- [14] Cao L, Wei D, Reid B, *et al.* Endogenous electric currents might guide rostral migration of neuroblasts. *EMBO Reports*, 2013, **14**(2): 184–190
- [15] Czuzick J, Holland R, Barth V, *et al.* Electropotential measurements as a new diagnostic modality for breast cancer. *Lancet*, 1998, **352**(9125): 359–363
- [16] Nuccitelli R. Endogenous electric fields in embryos during development, regeneration and wound healing. *Radiation Protection Dosimetry*, 2003, **106**(4): 375–383
- [17] Hotary K B, Robinson K R. Evidence of a role for endogenous electrical fields in chick embryo development. *Development*, 1992, **114**(4): 985–996
- [18] Nuccitelli R. A role for endogenous electric fields in wound healing. *Current Topics in Developmental Biology*, 2003, **58**(2): 1–26
- [19] Baer M L, Henderson S C, Colello R J. Elucidating the role of injury-induced electric fields (EFs) in regulating the astrocytic response to injury in the mammalian central nervous system. *PLoS One*, 2015, **10**(11): e0142740
- [20] Song B, Zhao M, Forrester J V, *et al.* Electrical cues regulate the orientation and frequency of cell division and the rate of wound healing *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(21): 13577–13582
- [21] Song B, Zhao M, Forrester J, *et al.* Nerve regeneration and wound healing are stimulated and directed by an endogenous electrical field *in vivo*. *Journal of Cell Science*, 2004, **117**(Pt 20): 4681–4690
- [22] Song B, Gu Y, Pu J, *et al.* Application of direct current electric fields to cells and tissues *in vitro* and modulation of wound electric field *in vivo*. *Nature Protocols*, 2007, **2**(6): 1479–1489
- [23] Zhao M, Forrester J V, Mccaig C D. A small, physiological electric field orients cell division. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(9): 4942–4946
- [24] Wanner I B, Anderson M A, Song B, *et al.* Glial scar borders are formed by newly proliferated, elongated astrocytes that interact to corral inflammatory and fibrotic cells *via* STAT3-dependent mechanisms after spinal cord injury. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2013, **33**(31): 12870–12886
- [25] Suzuki T, Sakata H, Kato C, *et al.* Astrocyte activation and wound healing in intact-skull mouse after focal brain injury. *The European Journal of Neuroscience*, 2012, **36**(12): 3653–3664
- [26] Vieira A C, Reid B, Cao L, *et al.* Ionic components of electric current at rat corneal wounds. *PLoS One*, 2011, **6**(2): e17411
- [27] Reid B, Graue-Hernandez E O, Mannis M J, *et al.* Modulating endogenous electric currents in human corneal wounds—a novel approach of bioelectric stimulation without electrodes. *Cornea*, 2011, **30**(3): 338–343
- [28] Brocard C, Plantier V, Boulenguez P, *et al.* Cleavage of Na⁺ channels by calpain increases persistent Na⁺ current and promotes spasticity after spinal cord injury. *Nature Medicine*, 2016, **22**(4): 404–411
- [29] Pappalardo L W, Samad O A, Black J A, *et al.* Voltage-gated sodium channel Nav 1.5 contributes to astrogliosis in an *in vitro* model of glial injury *via* reverse Na⁺ /Ca²⁺ exchange. *Glia*, 2014, **62**(7): 1162–1175
- [30] Sun Y H, Reid B, Fontaine J H, *et al.* Airway epithelial wounds in rhesus monkey generate ionic currents that guide cell migration to promote healing. *Journal of Applied Physiology*, 2011, **111**(4): 1031–1041.
- [31] Kucerova R, Walczysko P, Reid B, *et al.* The role of electrical signals in murine corneal wound re-epithelialization. *Journal of Cellular Physiology*, 2011, **226**(6): 1544–1553
- [32] Zhao M, Song B, Pu J, *et al.* Electrical signals control wound healing through phosphatidylinositol-3-OH kinase-gamma and PTEN. *Nature*, 2006, **442**(7101): 457–460
- [33] Reid B, Song B, Zhao M. Electric currents in *Xenopus* tadpole tail regeneration. *Developmental Biology*, 2009, **335**(1): 198–207
- [34] Leppik L P, Froemel D, Slavici A, *et al.* Effects of electrical stimulation on rat limb regeneration, a new look at an old model. *Scientific Reports*, 2015, **5**: 18353–18362
- [35] Griffin M, Iqbal S A, Sebastian A, *et al.* Degenerate wave and capacitive coupling increase human MSC invasion and proliferation while reducing cytotoxicity in an *in vitro* wound healing model. *PLoS One*, 2011, **6**(8): e23404
- [36] Creecy C M, O'neill C F, Arulanandam B P, *et al.* Mesenchymal stem cell osteodifferentiation in response to alternating electric current. *Tissue Engineering Part A*, 2013, **19**(3–4): 467–474
- [37] Zhao Z, Watt C, Karystinou A, *et al.* Directed migration of human bone marrow mesenchymal stem cells in a physiological direct current electric field. *European Cells & Materials*, 2011, **22**: 344–358
- [38] Bai H, Forrester J V, Zhao M. DC electric stimulation upregulates angiogenic factors in endothelial cells through activation of VEGF receptors. *Cytokine*, 2011, **55**(1): 110–115
- [39] Ngernyam N, Jensen M P, Arayawichanon P, *et al.* The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2015, **126**(2): 382–390

- [40] Yoon K J, Lee Y T, Chae S W, *et al.* Effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on behavioral and spatial memory during the early stage of traumatic brain injury in the rats. *Journal of the Neurological Sciences*, 2016, **362**: 314–320
- [41] Tseng A S, Beane W S, Lemire J M, *et al.* Induction of vertebrate regeneration by a transient sodium current. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2010, **30**(39): 13192–13200
- [42] Jenkins L S, Duerstock B S, Borgens R B. Reduction of the current of injury leaving the amputation inhibits limb regeneration in the red spotted newt. *Developmental Biology*, 1996, **178**(2): 251–262
- [43] Ozkucur N, Epperlein H H, Funk R H. Ion imaging during axolotl tail regeneration *in vivo*. *Developmental Dynamics: an Official Publication of the American Association of Anatomists*, 2010, **239**(7): 2048–2057
- [44] Adams D S, Masi A, Levin M. H⁺ pump-dependent changes in membrane voltage are an early mechanism necessary and sufficient to induce *Xenopus tail* regeneration. *Development*, 2007, **134**(7): 1323–1335
- [45] Tseng A, Levin M. Cracking the bioelectric code: Probing endogenous ionic controls of pattern formation. *Communicative & Integrative Biology*, 2013, **6**(1): e22595
- [46] Yamashita M. Fluctuations in nuclear envelope's potential mediate synchronization of early neural activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2011, **406**(1): 107–111
- [47] Mycielska M E, Djamgoz M B. Cellular mechanisms of direct-current electric field effects: galvanotaxis and metastatic disease. *Journal of Cell Science*, 2004, **117**(Pt 9): 1631–1639
- [48] Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ion channels and the hallmarks of cancer. *Trends in Molecular Medicine*, 2010, **16**(3): 107–121
- [49] Couture M L, Freund M, Katubig C P, Jr. The isolation and identification of exfoliated prostate cells from human semen. *Acta Cytologica*, 1980, **24**(3): 262–267
- [50] Bockmann B, Grill H J, Giesing M. Molecular characterization of minimal residual cancer cells in patients with solid tumors. *Biomolecular Engineering*, 2001, **17**(3): 95–111
- [51] Djamgoz M B A, Mycielska M, Madeja Z, *et al.* Directional movement of rat prostate cancer cells in direct-current electric field: involvement of voltage-gated Na⁺ channel activity. *Journal of Cell Science*, 2001, **114**(Pt 14): 2697–2705
- [52] Brackenbury W J, Djamgoz M B. Activity-dependent regulation of voltage-gated Na⁺ channel expression in Mat-LyLu rat prostate cancer cell line. *The Journal of Physiology*, 2006, **573** (Pt 2): 343–356
- [53] Graves C N, Sanders S S, Shoemaker R L, *et al.* Diffusion resistance of endothelium and stroma of bullfrog cornea determined by potential response to K⁺. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1975, **389**(3): 550–556
- [54] Frede J, Fraser S P, Oskay-Ozcelik G, *et al.* Ovarian cancer: Ion channel and aquaporin expression as novel targets of clinical potential. *European Journal of Cancer*, 2013, **49**(10): 2331–2344
- [55] Speyer C L, Smith J S, Banda M, *et al.* Metabotropic glutamate receptor-1: a potential therapeutic target for the treatment of breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2012, **132** (2): 565–573
- [56] Yildirim S, Altun S, Gumushan H, *et al.* Voltage-gated sodium channel activity promotes prostate cancer metastasis *in vivo*. *Cancer Letters*, 2012, **323**(1): 58–61
- [57] Lansu K, Gentile S. Potassium channel activation inhibits proliferation of breast cancer cells by activating a senescence program. *Cell Death & Disease*, 2013, **4**(6): e652
- [58] Schickling B M, Aykin-Burns N, Leslie K K, *et al.* An inhibitor of K⁺ channels modulates human endometrial tumor-initiating cells. *Cancer Cell International*, 2011, **11**(4): 1–7
- [59] Chang K W, Yuan T C, Fang K P, *et al.* The increase of voltage-gated potassium channel Kv3.4 mRNA expression in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 2003, **32** (10): 606–611.
- [60] Fraser S P, Grimes J A, Djamgoz M B. Effects of voltage-gated ion channel modulators on rat prostatic cancer cell proliferation: comparison of strongly and weakly metastatic cell lines. *The Prostate*, 2000, **44**(1): 61–76
- [61] Chernet B T, Adams D S, Lobikin M, *et al.* Use of genetically encoded, light-gated ion translocators to control tumorigenesis. *Oncotarget*, 2016, **7**(15): 19575–19588
- [62] Bai H, Mccaig C D, Forrester J V, *et al.* DC electric fields induce distinct preangiogenic responses in microvascular and macrovascular cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2004, **24**(7): 1234–1239
- [63] Wu S, Wang Y, Guo J, *et al.* Nanosecond pulsed electric fields as a novel drug free therapy for breast cancer: an *in vivo* study. *Cancer Letters*, 2014, **343**(2): 268–274
- [64] Guo F, Yao C, Li C, *et al.* *In vivo* evidences of nanosecond pulsed electric fields for melanoma malignancy treatment on tumor-bearing BALB/c nude mice. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2014, **13**(4): 337–344
- [65] Shi R, Borgens R B. Three-dimensional gradients of voltage during development of the nervous system as invisible coordinates for the establishment of embryonic pattern. *Developmental Dynamics: an Official Publication of the American Association of Anatomists*, 1995, **202**(2): 101–114
- [66] Hotary K B, Robinson K R. Endogenous electrical currents and the resultant voltage gradients in the chick embryo. *Developmental Biology*, 1990, **140**(1): 149–160
- [67] Altizer A M, Moriarty L J, Bell S M, *et al.* Endogenous electric current is associated with normal development of the vertebrate limb. *Developmental Dynamics: an Official Publication of the American Association of Anatomists*, 2001, **221**(4): 391–401
- [68] Mccaig C D, Song B, Rajnicek A M. Electrical dimensions in cell science. *Journal of Cell Science*, 2009, **122**(Pt 23): 4267–4276
- [69] Spencer Adams D, Lemire J M, Kramer R H, *et al.* Optogenetics in *Developmental Biology: using light to control ion flux-dependent*

- signals in *Xenopus* embryos. The International Journal of Developmental Biology, 2014, **58**(10-12): 851-861
- [70] Levin M. Endogenous bioelectrical networks store non-genetic patterning information during development and regeneration. The Journal of Physiology, 2014, **592**(11): 2295-2305
- [71] Funk R H. Endogenous electric fields as guiding cue for cell migration. Frontiers in Physiology, 2015, **6**: 143-151
- [72] Carneiro K, Donnet C, Rejtar T, *et al.* Histone deacetylase activity is necessary for left-right patterning during vertebrate development. BMC Developmental Biology, 2011, **11**(11): 1-19

Endogenous Electrical Fields and Its Biological Significance*

DONG Xiao-Meng¹⁾, GAO Jing¹⁾, SUN Qin¹⁾, WANG Xiao-Yan¹⁾, SHI Li-Min¹⁾,
GAO Run-Chi¹⁾, ZHAO Min²⁾, ZHAO San-Jun¹⁾**

¹⁾ School of Life Sciences, Yunnan Normal University, Kunming 650500, China;

²⁾ School of Medicine, University of California at Davis, California 95616, USA)

Abstract The endogenous electric fields at the wound site had been found since 18th century, while its biological significance in wound healing, organ regeneration and development was unveiled until recent year. Here we summarized the mechanisms of the generation of endogenous electric fields and its significance in different biological events. Moreover, the ion flux behind the endogenous electric fields was introduced as well.

Key words endogenous electrical field, mechanism, ion flux, biological significance

DOI: 10.16476/j.pibb.2016.0100

* This work was supported by grants from The Joint Funds of the National Natural Science Foundation of China & Yunnan Province (U1132603), The National Basic Research Program of China(2012CB518100) and The Project-sponsored by SRF for ROCS, SEM([2013]693).

**Corresponding author.

Tel: 86-871-65943723, E-mail: sanjunzhao@hotmail.com

Received: March 25, 2016 Accepted: June 6, 2016