

E-钙粘素及相关蛋白的研究进展

蒋雅红¹ 杨晓萍^{2△}

(1 新疆石河子大学医学院 新疆 石河子 832002; 2 新疆石河子大学医学院一附院肾病科 新疆 石河子 832003)

摘要: E-钙粘素介导上皮细胞的同型相互作用,在形态发生、信号转导、细胞极性及组织细胞完整性的维持中起着重要作用。E-钙粘素介导的黏附功能紊乱将导致细胞间粘连松散,与肿瘤侵袭转移密切相关,与肾脏疾病的相关性也越来越受到重视。其相关蛋白在疾病的发生、发展过程中,也起了不可忽视的作用,现就 E-钙粘素及相关蛋白的研究进展做一综述。

关键词: E-钙粘素;相关蛋白;肿瘤;肾病

中图分类号:R692.6 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)02-375-03

Progress on E-cadherin and its associated proteins

JIANG Ya-hong¹, YANG Xiao-ping^{2△}

(1 Shihezi University Medical College, Shihezi, 832002, China;

2 Department of Nephropathy, the First Affiliated Hospital of Medical College in Shihezi University, Shihezi, 832003, China)

ABSTRACT: E-cadherin can mediate the homeotype interaction in epithelial cells. It plays an important role in morphogenetic, cell signaling and trafficking, epithelial polarity and maintain structural integrity. It is because of adhesion dysfunction by E-cadherin mediated that cell to cell cohesion losing, which is closely related to tumors invasion and metastasis. And in present it is increasingly to pay close attention to its correlation with kidney disease. And its associated proteins also play an important role during the happening and developing of the disease. This paper reviewed progress of E-cadherin and its associated proteins.

Key words: E-cadherin ; Associated protein ; Tumor ; Nephropathy

Chinese Library Classification(CLC): R692.6 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)02-375-03

细胞粘附分子是一类存在细胞膜表面,介导细胞与细胞、细胞与基质之间相互粘附的糖蛋白。多年来,随着多种细胞表面粘附分子的发现以及对其作用机制研究的不断深入,多数学者发现:以 E-钙粘素(又称上皮细胞钙粘素, epithelial cadherin, E-cad)为代表的一些细胞粘附分子与肿瘤的侵袭和转移有着密切的关系。随着研究的深入, E-钙粘素与肾脏疾病的相关性逐渐受到学者的关注,现就 E-钙粘素及相关蛋白的研究进展作一综述。

1 E-钙粘素的生物学特性

E-钙粘素隶属于细胞粘附分子,是一类主要介导细胞间同质粘附的钙依赖性跨膜糖蛋白。人类的 E-钙粘素编码基因定位于 16 号染色体 q22.1 附近,由 723-748 个氨基酸组成,包括 N 端胞外区、高度疏水的跨膜区及 C 端胞内区。N 端是 Ca²⁺ 的结合位点,对 Ca²⁺ 有高度敏感性,通过与 Ca²⁺ 特异性结合而发挥粘附功能;胞内区通过连环素(catenin)与微丝、中间丝、肌动蛋白相连接,形成复合体,使 E-钙粘素被锚定于细胞骨架上,与相邻细胞形成稳定连接^[1]。E-钙粘素是钙粘素亚族中的一员,而这一亚族还包括神经细胞钙粘素(N-钙粘素)、胎盘钙粘素(P-钙粘素)和肝细胞钙粘素(H-钙粘素)等。

E-钙粘素主要存在于人和动物的上皮细胞中,参与形成和

维护正常细胞间的连接。在胚胎发育时期,E-钙粘素调节着细胞间的识别、粘附和组织的形成;而在成年组织中,主要促进上皮细胞间相互粘附,维持组织结构的完整性和上皮极性。当 E-钙粘素表达下降或缺失,细胞间的相互粘附力下降,造成细胞容易分散而向外周浸润性生长。研究发现:E-钙粘素能抑制肿瘤细胞和宿主细胞产生基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)^[2],阻止肿瘤细胞周围基质和基底膜中的各种蛋白成分的降解,抑制肿瘤细胞突破基质和基底膜屏障。通过乳腺癌、肺癌、膀胱癌、前列腺癌、大肠癌及鼻咽癌等肿瘤的研究,业已证实:E-钙粘素表达降低与癌的分化、侵袭和转移有显著的相关性^[3],其阳性表达有抑制肿瘤转移的功能。

2 E-钙粘素和连环素

钙粘素的主要功能是作为细胞膜跨越大分子络合物的动力,与其他粘附分子相连负责粘附识别。连环素是一组与 E-钙粘素胞内区域相互作用的蛋白质,主要分为 α-连环素、β-连环素、γ-连环素和 P120 连环素。α-连环素与 E-钙粘素结合并在 E-钙粘素和细胞骨架之间提供一种连接机制;β-连环素和 γ-连环素主要是通过与其形成复合体而起作用;α-连环素基因缺失和蛋白质突变,均可导致细胞解聚失去粘附,E-钙粘素只有在 α-连环素表达正常时,才能行使其功能。事实上,由于钙粘素缺乏内在生物酶活性,他们与胞内物质的相互作用需要一些中介蛋白来介导,其中最重要的是 β-连环素,它能直接与胞质尾部的远侧区相连;α-连环素能够间接的与相应的 β-连环素配对形成钙粘素复合物,而 P120-连环素

作者简介:蒋雅红(1980-),女,硕士研究生,研究方向:肾小球疾病的发病机制,电话:0993-2571846, E-mail:38043919@qq.com

△通讯作者:杨晓萍,电话:0993-2858949, E-mail:sbkyxp@163.com

(收稿日期:2010-09-15 接受日期:2010-10-09)

则与钙粘素胞质尾曲的膜近侧区相连,它们共同形成钙粘素/连环素复合体,通过介导细胞粘附和信号转导,参与调节组织发生与形态变化,在维持正常上皮的极性和完整性中起重要作用^[4]。

3 E-钙粘素-连环素复合体与肿瘤

3.1 E-钙粘素-连环素复合体与肺癌

E-钙粘素是一种抑制肿瘤侵袭和转移的粘附分子,其表达的高低与肿瘤的恶性表型和进展情况密切相关,但在不同的肿瘤之间其相关性不甚一致。Bohm等^[5]对52例肺癌组织进行免疫荧光检查,结果发现:在分化良好的鳞癌和腺癌中,其E-钙粘素分布似正常肺组织;而在中、低分化的鳞癌和小细胞肺癌中,E-钙粘素的表达水平降低,其表达形式呈弥漫性或斑片状,而在腺癌中却未发现这种相关性。另有研究表明:一些有侵袭性的肺癌细胞系不表达或弱表达E-钙粘素、 α -连环素和 β -连环素,说明该粘附分子及相关蛋白在肺癌中的表达存在异常^[6]。

3.2 E-钙粘素-连环素复合体与妇科肿瘤

肿瘤的浸润和转移过程包括一系列复杂的步骤,其最初阶段的发生包括肿瘤细胞打破由钙粘素、连环素等组成的细胞黏附系统,从原发灶分离。黎华文^[7]等研究表明:E-钙粘素和 β -连环素在宫颈癌的表达不仅高于正常宫颈组织,而且也显著高于CIN,故可推断E-钙粘素和 β -连环素蛋白的异常表达可能是年轻妇女CIN进展为宫颈癌的因素。黄卓敏^[8]等研究发现E-钙粘素在恶变葡萄胎、绒癌的表达量明显低于正常早孕绒毛和非恶变葡萄胎,葡萄胎恶变与E-钙粘素的表达量呈负相关,故认为E-钙粘素的表达下调可能是葡萄胎恶变的早期事件。与宫颈癌不同,Faleiro-Rodrigues等^[9]的研究发现:E-钙粘素的表达与卵巢癌的FIGO分期、组织亚型、腹膜转移和残余病灶大小有关,卵巢肿瘤恶性程度越高,E-钙粘素的阳性表达率就越低。在正常卵巢组织、卵巢良性肿瘤和卵巢恶性肿瘤组织中,E-钙粘素蛋白的阳性表达率是逐渐降低的。

3.3 E-钙粘素-连环素复合体与消化道肿瘤

孙淑明等^[10]的研究发现E-钙粘素的阳性表达与胃癌分化程度显著相关,分化程度越高,表达就越强,但与肿瘤大小、部位、脉管侵犯、浸润程度、淋巴结转移、TNM分期等无相关。但早些年国外有学者发现E-钙粘素表达减弱或消失参与了胃癌淋巴结微转移的发生。鞠新华等^[11]采用免疫组化法检测 β -连环素及E-钙粘素在肝癌中的表达情况,发现在肝癌中 β -连环素和E-钙粘素异常表达均明显高于癌周组织与肝硬化;E-钙粘素异常表达在门静脉有无癌栓中呈明显相关,故认为 β -连环素与E-钙粘素异常表达可能参与肝癌发生、发展并与肝癌的临床生物特性有一定关系。韩博等^[12]在研究E-钙粘素在肠道肿瘤中的表达时发现:E-钙粘素在肿瘤组织中的表达明显低于正常肠组织,且在肿瘤组织表达有明显的缺失现象,此现象与肿瘤的分化程度、Ducks分期和淋巴结转移呈负相关,其表达率越高,患者的预后就越好;E-钙粘素的正常表达将显著降低肠道肿瘤的浸润和转移能力。

4 E-钙粘素-连环素复合体与肾脏疾病

近年来越来越多的事实表明:肾小管上皮细胞在炎症、

损伤等病理条件下可转变为 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA),增殖能力增强,并产生大量的细胞外基质成分,在肾间质纤维化过程中起到重要作用,这一过程称为肾小管上皮细胞转分化(epithelial-mesenchymal-transition, EMT)。研究表明EMT在一些肾小球肾炎、肾间质纤维化、移植肾失功、糖尿病肾病等肾脏疾病中起了重要的作用,而E-钙粘素及连环素等上皮细胞粘附分子是肾小管上皮细胞转分化过程中的重要的标记蛋白。

由TGF- β 介导的常染色体显性多囊肾上皮细胞转分化(EMT)研究中发现:在常染色体显性多囊肾中,由于严重的间质纤维化和 α -SMA成纤维细胞的增殖,囊小管上皮细胞的标记物(E-钙粘素)表达减少,而间质上皮标记物(α -SMA)表达增加^[13]。Bi-Cheng Liu等^[14]利用RT-PCR、Western blot方法检测 α -SMA和E-钙粘素在整合素连接激酶(integrin-link kinase, ILK)介导的重组人结缔组织生长因子的EMT中的表达,结果发现随着时间-剂量的增加, α -SMA表达增加,而E-钙粘素表达减少。

慢性移植肾的肾小管萎缩/肾间质纤维化(tubular atrophy/interstitial fibrosis(TA/IF))是移植肾晚期功能丧失的主要原因。有证据显示:EMT参与了慢性移植肾的失功过程。Surmeet Bedi^[15]等在移植肾活检标本中检测了E-钙粘素、 α -SMA等标记物的表达,发现E-钙粘素表达减少,而 α -SMA表达增加。在肾小管上皮细胞转分化发展为肾间质纤维化的过程中,包括细胞间粘附的丢失、新生 α -SMA的表达、肌动蛋白重组、肾小管基底膜断裂、细胞迁移和成纤维细胞的进入等过程,提示E-钙粘素表达减少引起的细胞间粘附丧失是肾移植患者疾病发展的一个重要指标。

Liu K^[16]等研究醛固酮及其拮抗剂-螺内酯对高糖环境下大鼠肾脏上皮细胞的影响,结果发现:E-钙粘素在高糖及高糖+醛固酮的环境中表达均下降,且与醛固酮的浓度呈负相关;而在高糖+螺内酯组,E-钙粘素的表达是增加的。又有研究证实:在病理条件下,某些间充质细胞决定基因如成纤维细胞特异性蛋白-1(FSP-1)基因激活,而上皮细胞基因如E-钙粘素基因关闭,不表达上皮细胞标志物,转而表达间充质细胞标志物,发生EMT^[17],由此可推断醛固酮可以促进高糖环境中的肾小管发生EMT,从而导致糖尿病肾病患者的肾脏发生肾间质纤维化,而螺内酯可以阻止高糖环境下的肾小管细胞发生EMT,使得上皮细胞标志物E-钙粘素基因持续开放,故其表达增加,这将是抑制肾间质纤维化的一个重要机制。

Prozialeck WC等^[18]研究重金属镉对肾小管的毒性实验,结果发现:镉可以导致近曲小管上皮细胞顶端和底外侧端的E-钙粘素减少,且与大鼠体内的镉浓度呈正相关,但在肾小球内未发现此变化。金属镉可干扰Ca²⁺依赖的细胞粘附分子的功能,尤其是E-钙粘素的功能,导致钙粘素/连环素复合体结构断裂,从而失去维持小管上皮功能完整性的作用,引起肾小管坏死或上皮细胞凋亡,这些结果提示钙粘素/连环素复合物的表达变化是重金属镉在体内引起肾小管毒性的早期指标。研究还发现E-钙粘素的表达主要集中在远曲小管、集合管和大部分肾髓质内,尤其集中在上皮细胞的顶外侧区域和细胞与细胞间的连接处,神经细胞钙粘素(N-钙粘素)主要集中在近曲小

管;而 β -连环素则主要集中在上皮细胞表面的底外侧区域及细胞间连接处。近期,Prabir K^[9]等研究发现:重金属镉干预的体外培养的肾小管上皮细胞中,E-钙粘素的粘附功能的下调和Wnt/ β -连环素信号通路的改变对于肾细胞癌的发生起了很大作用。Hanna等^[20]首次采用免疫组化方法在肾细胞癌中检测E-钙粘素和 β -连环素的表达,发现二者具有正相关性,E-钙粘素在细胞核或细胞膜中的表达并不是判断肾细胞癌预后的指标。

5 小结与展望

E-钙粘素和连环素作为介导同质细胞间连接的粘附分子,对于维护正常上皮细胞形态和结构完整性起着重要作用,它功能的缺失与结构的改变都可作用于上皮组织细胞,使细胞在特定条件下失去或改变原有的结构形态而发生病变。目前关于E-钙粘素与肾脏疾病的关系在国外已开始研究,在国内也引起学者的关注,虽然对其复杂的发生发展的分子机制还没有彻底搞清楚,但许多证据表明E-钙粘素在其中扮演了重要角色。大量研究证明E-钙粘素表达下调是肾小管EMT的第一步,是肾间质纤维化的始动环节^[21,22],所以寻找上调E-钙粘素-连环素复合体功能的药物或细胞因子,干预控制E-钙粘素表达平衡,就可以阻止EMT,进而延缓甚至阻止肾间质纤维化的进展,可望为临床提供一条新的生物学治疗途径,相信在不远的将来人们对E-钙粘素的认知会达到一个新的阶段。

参考文献(Reference)

[1] Pettitt J. The cadherin superfamily [J]. WormBook, 2005,12(29):1-9

[2] Xie T, Yuan XL, Yu SY, et al. Interference of HIF- α by RNA reduces the expression of matrix metalloproteinase-2 in human cervical carcinoma HeLa cells [J]. Ai Zheng, 2008, 27(6):600-605

[3] Yap AS, Crampton MS, Hardin J. Making and breaking contacts the cellular biology of cadherin regulation [J]. Curr Opin Cell Biology, 2007,19(5):508-514

[4] Daugherty RL, Gottardi CJ. Phospho-regulation of beta-catenin adhesion and signaling functions [J]. Physiology (Bethesda),2007,10(22):303-309

[5] Bohm M, Totzeck B, Wieland I. Difference of E-cadherin expression levels and patterns in human lung cancer [J]. Ann Hematol,2004, 68(2):81-83

[6] Nawrocki B, Polette M, VanHengel J, et al. Cytoplasmic redistribution of E-cadherin adhesion complex is associated with down-regulated tyrosin phosphorylation of E-cadherin in human bronchopulmonary carcinomas[J]. Am J Pathol,1998, 153(5): 1521-1530

[7] 黎华文, 陈中文, 雷伟华. 40岁以下宫颈病变及宫颈癌E-钙粘素、 β -连接素的表达及意义[J].现代医药卫生.2007,23(15):2222-2223

Li Hua-wen, Chen Zhong-wen, Lei Wei-hua. Study on the expression of E-cadherin and β -catenin protein in human cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer [J]. Modern medicine and health, 2007,23(15):2222-2223(in Chinese)

[8] 黄卓敏,李英勇. E-钙粘素在妊娠滋养细胞疾病的表达及其对葡萄胎恶变预测的价值,中国现代医药杂志.2008,10(5):30-32

Huang Zhuo-min, Li Ying-yong. Expression of E-cadherin and its prognostic value in gestational trophoblastic disease [J]. Modern

medicine journal of China. 2008,10(5):30-32(in Chinese)

[9] Faleiro-Rodrigues C, Macedo-Pintol, Pereira D, et al. Association of E-cadherin and β -catenin immunoreexpression with clinicopathologic features in primary ovarian carcinomas. Humpathol.2004, 35(6):663-669

[10] 孙淑明,鲁晓峰.上皮细胞钙粘素在胃癌侵袭和转移中的影响[J].汕头医学院学报. 2008, 121(13):146-148

Sun Shun-ming, Lu Xiao-feng. The effect of invasion and metastasis of epithelial cadherins in gastric carcinoma [J]. Journal of Shantou university medical college. 2008, 121(13):146-148(in Chinese)

[11] 鞠新华,魏林,夏振龙. β -连环素和E-钙粘素在肝细胞癌中的表达及意义[J].中国现代医学杂志.2006,16(9):1285-1287

Ju Xin-hua, Wei Lin, Xia Zhen-long. β -catenin and E-cadherin expression in hepatocellular carcinoma and clinicopathological significance [J]. Modern medicine journal of China, 2006,16(9):1285-1287 (in Chinese)

[12] 韩博,高成. E-cadherin、MMP-9及TIMP-1表达与大肠癌生物学行为及预后的关系[J].胃肠病学和肝病杂志,2008, 17(4):300-304

Han Bo, Gao Cheng. The expression of E-cadherin, matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in colorectal cancer: relationship with biological behavior and the patient survival [J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008, 17(4):300-304(in Chinese)

[13] Chea SW, Lee KB. TGF- β mediated epithelial-mesenchymal transition in auto-somal dominant polycystic kidney disease [J]. Yonsei Med J,2009, 50(1):105-111

[14] Liu BC, Li MX, Zhang JD, et al. Inhibition of integrin-linked kinase via a siRNA expression plasmid attenuates connective tissue growth factor-induced human proximal tubular epithelial cells to mesenchymal transition[J]. Am J Nephrol,2008, 28(1):143-151

[15] Bedi S, Vidyasagar A, Djamali A. Epithelial-to-mesenchymal transition and chronic allograft tubulointerstitial fibrosis[J]. Transplant Rev (Orlando),2008, 22(1):1-5

[16] Liu K, Zhou Q, Ao X, et al. Effect of aldosterone and its antagonist spironolactone on epithelial-mesenchymal transition of normal rat kidney epithelial cells in high glucose [J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban,2010, 35(3):222-229

[17] Lan HY. Tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation mechanisms in proximal tubular cell [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003,12(1):25-29

[18] Prozialeck WC, Lamar PC, Appelt DM. Differential expression of E-cadherin, N-cadherin and beta-catenin in proximal and distal segments of the rat nephron[J]. BMC Physiology,2004,5(17): 4-10

[19] Chakraborty PK, Lee WK, Molitor M. Cadmium induces Wnt signaling to up regulate proliferation and survival genes in sub-confluent kidney proximal tubule cells[J]. Molecular Cancer,2010,5(9):102-118

[20] Ronkainen H, Kauppila S, Hirvikoski P. Evaluation of myosin VI, E-cadherin and beta-catenin immunostaining in renal cell carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res,2010, 29(1):2

[21] Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics[J]. Kidney Int,2006,69(2):213-217

[22] Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis[J]. J Mol Med,2004,82(3):175-181