

文章编号:1005-6947(2008)10-1010-03

· 文献综述 ·

肝肠-钙黏蛋白——一种新的胃腺癌标记物

刘仕琪 综述 牛建华 审校

(石河子大学医学院第一附属医院 胃肠外科, 新疆 石河子 832000)

摘要:LI-cad 在结构和功能上不同于其它经典钙黏着蛋白,在正常组织中选择性地表达于小肠与大肠上皮细胞和杯状细胞的基底外侧区表面,鼠类还表达于肝细胞膜。它是对肠黏膜上皮细胞中经典钙黏蛋白和桥粒钙黏蛋白功能的补充。笔者就其结构、功能及其与胃癌的关系作一综述。

[中国普通外科杂志,2008,17(10):1010-1012]

关键词:胃肿瘤;肝肠钙黏蛋白;尾侧型同源转录因子;综述文献

中图分类号:R 735.2

文献标识码:A

钙黏蛋白(cadherin, CD)超家族由许多细胞黏附分子组成,其中有几种在胃肠道中表达。E-cadherin(E-CD)是一种Ca⁺依赖性上皮黏附分子,在脊椎动物和无脊椎动物体内具有调节细胞间紧密连接以维持组织结构及细胞间黏附的功能^[1]。E-CD分子的羧基末端位于细胞内域,与细胞内的β-或γ-链蛋白相结合发挥功能,其中胃癌组织中的低表达与胃癌和直肠癌的发展和转移密切相关^[2-3]。肝肠钙黏蛋白(liver-intestine cadherin, LI-cadherin, LI-cad, CDH17),作为钙黏蛋白家族的新成员,它不同于其他经典钙黏蛋白。

1 LI-cad 的分子结构特征

LI-cad 起源于脊椎动物发育早期的染色体复制^[4]。人类LI-cad定位于8q22.1染色体^[5]。Crosier^[6]分离出N末端有131个碱基对的LI-cad基因片段和全部长度的cDNA,该cDNA 3381个碱基对和一个编码由868个氨基酸组成的蛋白的开放阅

读框。其起始密码子由cDNA起始端的112个核苷酸组成,而终止密码框由下游区的21个核苷酸组成。第3321个核苷酸有一个假定的多核苷酸标志。同源性检索揭示了这种蛋白是跨膜糖蛋白钙黏附分子家族的一个成员。该蛋白的胞外域高度保守,包括7个序列片段:由7个重复序列(EC)组成,其中4个重复序列由DXNDN和DXD序列基元组成为特征或修改代替经典的钙黏蛋白中的Ca⁺结合位点,在其NH₂末端区域,LI-cad同时缺乏经典的钙黏蛋白中的前体片段和内生性的蛋白酶切割位点RXKR;在胞外域EC1区域,LI-cad包含AAL序列以代替经典的钙黏蛋白的HAV序列。胞浆区仅由18个氨基酸组成,有一个非常短的COOH-末端,可能与细胞黏附功能有关。

LI-cad作为钙黏蛋白超家族中的特殊新成员,在鼠和人体中仅表达于肝和肠组织中,且特异地位于肝细胞的基底外侧区及小肠与大肠上皮细胞和杯状细胞的外侧区^[7]。依靠细胞骨架的相互作用,LI-cad有钙离子依赖性嗜同种细胞间黏附功能。这提示在肠黏膜上,LI-cad的黏附功能是对经典的钙黏蛋白和桥粒钙黏蛋白功能的补充^[8]。除了内含子,其外显子和外显子/内含子界线是完全保守的。

2 LI-cad 与经典钙黏蛋白结构和功能的差异

2.1 结构差异

Berndorff等^[7]从鼠的肝细胞中提取了编译LI-cad的cDNA序列,使用多克隆抗体抑制肝癌细胞中Ca⁺依赖性细胞间黏附分子,从而分离出cDNA。经分析该序列发现,LI-cad在以下几方面不同于经典的E-,P-和N-cadherin(图1):第一,在胞外域经典cadherin仅有5个同源染色体重复序列片段,而LI-cad的胞外部分却由7个重复序列片段组成。第二,较之经典cadherin,LI-cad胞内域的18个氨基酸残基检测转染的S2细胞发现,尽管这些结构不同,但这种黏附分子仍具有Ca⁺依赖性细胞间黏附作用。第三,与经典的E-,P-和N-cadherin的细胞黏附功能有关的胞外域中的HAV基序在LI-cad中被AAL序列所代替。第四,LI-cad的氨基酸序列缺少所有已熟知的cadherin前体中表达的前序列。Jung等^[9]克隆了鼠类LI-cad基因并将其结构与其他钙黏蛋白相比较,发现内含子和外显子结构,包括内含子的位置和阶段在LI-cad的第3~7重复序列之间和经典的钙黏蛋白的第1~5适于重复序列之间是完全保守的。此外,LI-cad的第1,2和第3,4重复序列是相同的,并且与经典的钙黏蛋白的第1,2重复序列具有很高的相似性。这一

收稿日期:2008-02-15;

修订日期:2008-09-01。

作者简介:刘仕琪,男,石河子大学医学院第一附属医院主治医师,主要从事微创外科方面的研究。

通讯作者:牛建华 E-mail:shznjh@yahoo.com.cn

发现证明了 LI-cad 由于其部分基因重复片段而起源于有 5 个外显子序列的祖先钙黏蛋白。

2.2 功能差异

经典的钙黏蛋白必须与链蛋白结合形成复合体才能发挥其黏附功能,链蛋白在钙黏蛋白与肌动蛋白细胞骨架间起着链接作用^[10]。虽然 LI-cad 显著较短的胞浆区与经典的钙黏蛋白的这一高度保守的区域显示无同源性,但它仍间接作用于钙离子依赖性细胞间黏附。Bertolt 等研究了 LI-cad 的黏附功能与链蛋白、肌动蛋白细胞骨架及其他细胞质成份的相

互作用,结果发现,与经典的钙黏蛋白相反,当 LI-cad 在小鼠的 L 细胞中表达时既未与链蛋白结合形成复合体也未诱导 β -catenin 上调。LI-cad 对去污剂提取无抵抗力,也不诱导肌动蛋白细胞骨架的重组。为了分析 LI-cad 发挥其功能是否需与链蛋白之外的其他蛋白相互作用,Bertolt 发现一种糖基,是由 LI-cad 形成的磷脂酰肌醇(LI-cadherinGPI),表达于果蝇属的 S2 细胞中,这种突变型蛋白能诱导钙离子依赖性细胞间黏附,而且其黏附性质与野生型 LI-cad 无屈

别^[11],说明 LI-cad 的黏附功能与其他细胞质成分无相互影响而是独立的。因此认为其对于经典的钙黏蛋白与链蛋白和细胞骨架接合的影响的调节机制是不敏感的。由此推断 LI-cad 的黏附功能是对共表达的经典的钙黏蛋白细胞间黏附功能的补充,甚至后者表达下调时亦可发挥其这种黏附功能^[8]。但是,与经典钙黏蛋白家族成员在消化系统肿瘤中呈低表达或表达缺失^[12]不同,LI-cad 在进展期胃癌中呈现上调表达的蛋白之一,并且受 CDX-2 的调控。

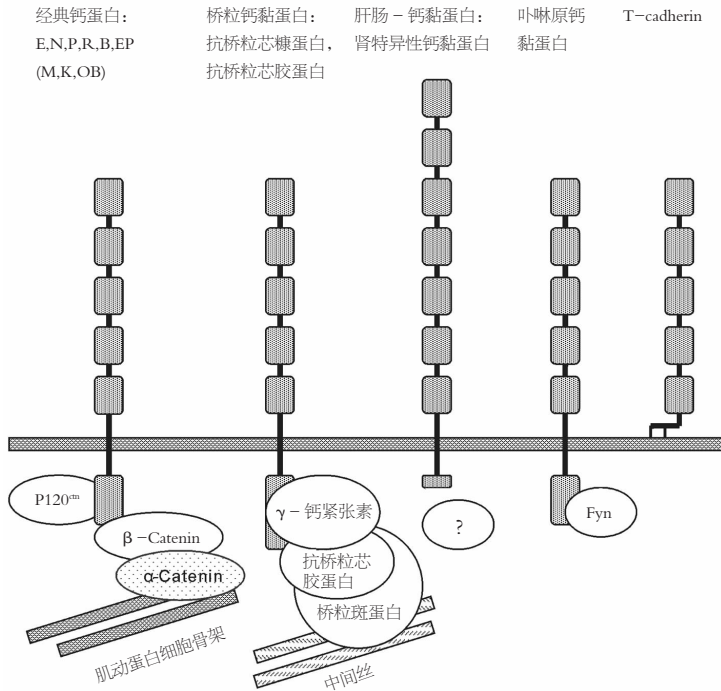


图1 钙黏蛋白超家族主要结构特征

3 LI-cadherin 与胃癌的关系

胃癌的局部侵犯或远处转移通常发生在疾病的进展期。在癌组织中 E-cad 表达的丢失与其侵犯和转移有着紧密关联^[13],在腺瘤到腺癌的转变过程中也同样有明显的关联^[14]。Guilford^[15]研究了丹麦的 3 个有家族性胃癌病史的家庭后发现了 E-cadherin 基因的种系突变。E-cadherin 种系突变导致家族性胃癌的报道也曾在韩国报道,尤其是在弥漫

型胃癌患者中多见^[16]。这些发现在一定程度上表明了家族性胃癌发生的分子学基础。

最近发现 LI-cad 在胃癌中过度表达^[17],而且与肠化生有关^[10]。因此认为 LI-cad 的表达可能在胃癌的早期阶段已起作用。Samuel 等利用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和相应的临床病理诊断研究了 71 例胃癌患者和无癌变的胃黏膜,发现 LI-cad 的 mRNA 在肿瘤组织中的表达高于无癌变黏膜。分析早期胃腺癌 LI-cad 的表达,及其与组织临

床病理诊断和患者预后的相关性,发现 LI-cad 表达在进展期胃癌组织中表达率高于早期胃癌。Reiko 等发现,LI-cad 在进展期胃癌呈上调表达,而且被 CDX-2 所诱导;LI-cad 阳性患者较阴性患者预后更差;多元分析表明病理分期和 LI-cad 表达与淋巴结转移明显相关^[17],LI-cad 不是独立的预后因素^[18]。

近年来有研究表明,血清可溶性 E-cad 可作为胃癌预后的指标^[19-20]。但是目前尚无关于 LI-cad 血液中检测的报道。

4 LI-cadherine 的调控机制

CDXs 是肠特异性尾相关家族同源异形盒转录因子,在肠发育和分化过程中 CDX-2 起着关键作用。在动物、植物和果蝇属的黑素原的早期发育过程中,同源异形盒基因是关键性的调节环节^[21]。CDX-2 (尾侧型同源转录因子)和 LI-cad 均是肠特异性标记物,而且两者在正常生理情况下均表达于小肠和结肠黏膜。研究表明,在结肠癌和胃癌中 CDX-2 调节 LI-cad 的表达水平。半定量 RT-PCR 展示在癌组织中 CDX-2 和 LI-cad 的 mRNA 表达水平明显高于非癌组织黏膜。在胃癌组织中 CDX-2 的过度表达与 LI-cad 的表达水平明显相关;而且在肠化生时,CDX-2 和 LI-cad 蛋白的表达呈现很强的配对特性。

LI-cad 过度表达的机制仍未明确。研究发现,在结直肠细胞系 HT-29 中 CDX-2 与 LI-cad 的表达相关^[22],后者被前者所诱导。在其他的结直肠癌系中内生性 CDX-2 和 LI-cad 亦密切相关,甚至在蛋白质合成抑制物存在的情况下,CDX-2 配体调节物的激活仍能快速诱导 LI-cad 表达。染色质的免疫沉淀作用测定,发现 LI-cad 基因的 5', - 侧翼区是 CDX-2 首先作用的靶基因,对该区域的分析可以确定 CDX-2 效应元件。在胃癌和胃黏膜肠化生组织中,CDX-2 和 LI-cad 表达紧密相关^[23-24]。在胃肠道正常上皮细胞、化生、新生瘤组织中,CDX-2 均在 LI-cad 的 5', - 侧翼区调节表达。LI-cad 是 CDX-2 维持细胞形态形成和分化的关键因素。

参考文献:

[1] Overduin M, Harvey TS, Bagby S, *et al.* Solution structure of the epithelial cadherin domain responsible for selective cell adhesion [J]. *Science*, 1995, 267 (5196): 386 - 390.

[2] 袁伟杰,陈志康,伍绍斌,等. EphA2 和 E-cadherin 在胃癌中的表达及意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17 (4): 397 - 399.

[3] 吴泽宇,万进,杜嘉林,等. 中下段直肠癌 E-钙黏附素表达与

淋巴结微转移的关系研究 [J]. *外科理论与实践*, 2007, 12 (4): 373 - 375.

[4] Wendeler MW, Jung R, Himmelbauer H, *et al.* Unique gene structure and paralogy define the 7D-cadherin family [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63 (13): 1564 - 1573.

[5] Kremmidiotis G, Baker E, Crawford J, *et al.* Localization of human cadherin genes to chromosome regions exhibiting cancer-related loss of heterozygosity [J]. *Genomics*, 1998, 49 (3): 467 - 471.

[6] Crosier PS, Bardsley A, Horsfield JA, *et al.* An in situ hybridization screen in zebrafish for the selection of genes encoding secreted proteins [J]. *Dev Dyn*, 2001, 222 (4): 637 - 644.

[7] Wendeler MW, Drenkhahn D, Gessner R, *et al.* Intestinal LI-cadherin acts as a Ca²⁺ - dependent adhesion switch [J]. *J Mol Biol*, 2007, 370 (2): 220 - 230.

[8] Gröttinger C, Kneifel J, Patschan D, *et al.* LI-cadherin: a marker of gastric metaplasia and neoplasia. [J]. *Gut*, 2001, 49 (1): 73 - 81.

[9] Jung R, Wendeler MW, Danevad M, *et al.* Phylogenetic origin of LI-cadherin revealed by protein and gene structure analysis [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2004, 61 (10): 1157 - 1166.

[10] Bremnes RM, Veve R, Gabrielson E, *et al.* High-throughput tissue microarray analysis used to evaluate biology and prognostic significance of the E-cadherin pathway in non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (10): 2417 - 2428.

[11] Bertolt K, Dietmar B, Anja B, *et al.* LI-cadherin-mediated Cell-Cell Adhesion Does Not Require Cytoplasmic Interactions [J]. *The Journal of Biology*, 1997, 136 (5): 1109 - 1121.

[12] Nakamura E, Sugihara H, Bamba M, *et al.* Dynamic alteration of the E-cadherin/catenin complex during cell differentiation and invasion of undifferentiated-type gastric carcinomas [J]. *J Pathol*, 2005, 205 (3): 349 - 358.

[13] Dong W, Yu Q, Xu Y. Altered expression of a LI-cadherin in gastric cancer and intestinal metaplasia [J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52

(2): 536 - 542.

[14] Perl AK, Wilgenbus P, Dahl U, *et al.* A causal role for E-cadherin in for the transition from adenoma to carcinoma [J]. *Nature*, 1998, 392 (6672): 190 - 193.

[15] Guilford P, Hopkins J, Harraway J, *et al.* E-cadherin gremlin mutations in familial gastric cancer [J]. *Nature*, 1998, 392 (6674): 402 - 405.

[16] Yoon KA, Ku JL, Yang HK, *et al.* Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients [J]. *J Hum Genet*, 1999, 44 (3): 177 - 180.

[17] Ko S, Chu KM, Luk JM, *et al.* Overexpression of LI-cadherin in gastric cancer is associated with lymph node metastasis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 319 (2): 562 - 568.

[18] Ito R, Oue N, Yoshida K, *et al.* Clinicopathological significant and prognostic influence of cadherin-17 expression in gastric cancer [J]. *Virchows Arch*, 2005, 447 (4): 717 - 722.

[19] Chan AO, Lam SK, Chu KM, *et al.* Soluble E-cadherin is a valid prognostic marker in gastric carcinoma [J]. *Gut*, 2001, 48 (6): 808 - 811.

[20] Chan AO, Chu KM, Lam SK, *et al.* Soluble E-cadherin is an independent pretherapeutic factor for long-term survival in gastric cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (12): 2288 - 2293.

[21] McGinnis W, Krumlauf R. Homeobox genes and axial patterning [J]. *Cell*, 1992, 68 (2): 283 - 302.

[22] Hinoi T, Lucas PC, Kuick R, *et al.* CDX2 regulates liver intestine-cadherin expression in normal and malignant colon epithelium and intestinal metaplasia [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123 (5): 1565 - 1577.

[23] Ko S, Chu KM, Luk JM, *et al.* CDX2 co-localizes with liver-intestine cadherin in intestinal metaplasia and adenocarcinoma of the stomach [J]. *J Pathol*, 2005, 205 (5): 615 - 622.

[24] Ge J, Chen Z, Wu S, *et al.* A clinicopathological study on the expression of cadherin-17 and caudal-related homeobox transcription factor (CDX2) in human gastric carcinoma [J]. *Clin Oncol*, 2008, 20 (4): 275 - 283.