

细胞间隙连接通讯及其通路蛋白与大肠癌发生关系的研究进展

吕丽艳, 关景明, 米丽娜

吕丽艳, 关景明, 米丽娜, 哈尔滨医科大学附属第二医院消化内科 黑龙江省哈尔滨市 150086
通讯作者: 吕丽艳, 150086, 黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学附属二院消化内科. lvliyan_126@126.com
收稿日期: 2006-10-08 接受日期: 2006-10-16

Research progress on the roles of gap junctional intercellular communication and connexin in the carcinogenesis of colorectal cancer

Li-Yan Lv, Jing-Ming Guan, Li-Na Mi

Li-Yan Lv, Jing-Ming Guan, Li-Na Mi, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Li-Yan Lv, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, Heilongjiang Province, China. lvliyan_126@126.com

Received: 2006-10-08 Accepted: 2006-10-16

Abstract

Gap junctional intercellular communication (GJIC) is a widespread signal transduction pathway in multicellular organisms. It participates the transportation of ion and other micromolecular signal transduction transmitter. The role of GJIC is to adjust the process of cell growth, cell multiplication and differentiation, and any change in GJIC will obviously affect the tumorigenesis. The carcinoma of large intestine is one of the most common cancers in human beings. Recent investigation indicated that the carcinogenesis of large intestine is the consequence of multiple genes, procedures and stages, including oncogene activation, anti-oncogene deactivation, lost control of DNA transcription and DNA injuries, etc. The final appearance of cell transformation, caused by any reason, is the lost control of cell cycle as well as the limitless proliferation of cells. In this article, we reviewed the recent research progress on the roles of GJIC and connexin in the carcinogenesis of large intestine.

Key Words: Connexin; Gap junction intercellular communication; Carcinoma of large intestine

Lv LY, Guan JM, Mi LN. Research progress on the roles of gap junctional intercellular communication and connexin in the carcinogenesis of colorectal cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(36):3493-3499

摘要

细胞间隙连接通讯(gap junctional intercellular communication, GJIC)是多细胞生物体内普遍存在的一种通讯方式, 他参与离子和其他小分子信号物质的转运. GJIC对细胞的生长、增殖和分化起重要的调控作用, 他的改变与肿瘤的发生密切相关. 大肠癌是人类常见的恶性肿瘤之一, 目前研究表明, 大肠癌的发生是一个多步骤、多基因、多阶段的过程, 包括癌基因激活、抑癌基因失活、DNA转录表达失控、DNA损伤等. 不论何种原因的细胞转化, 其最终表现为细胞周期失控、细胞无限增殖. 本文就GJIC及其通路蛋白、细胞因子与大肠癌的发生的研究进展作一综述.

关键词: 连接蛋白; 细胞间隙连接通讯; 大肠癌

吕丽艳, 关景明, 米丽娜. 细胞间隙连接通讯及其通路蛋白与大肠癌发生关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(36):3493-3499

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3493.asp>

0 引言

细胞通讯是指一个细胞的信息通过化学递质或电信号传递给另一个靶细胞, 使其产生相应的效应. 在生物体内, 大多数的细胞与其他细胞间有两种不同的通讯方式, 一种是生长因子或激素介导的通讯, 他不需要直接的细胞接触; 另一种是细胞接触介导的通讯. 在后一种通讯方式中, 细胞间隙连接通讯(gap junctional intercellular communication, GJIC)是目前已知的相邻细胞间直接交流胞质的唯一膜通道结构, 被认为在肿瘤的发生、发展和组织自身稳定的

■背景资料

间隙连接(GJ)是一类形成于相邻细胞间的连接复合体, 由聚集的通道形成并直接联系毗连细胞的内部结构. 以连接子为结构单位, 其蛋白成分称为连接蛋白, 在细胞间信息调控信号传导方面起重要作用, 构成细胞间通讯功能. 不同的连接蛋白由位于不同染色体上的连接蛋白基因编码, 连接蛋白基因的异常可导致间隙连接功能的异常, 从而引起细胞间失去接触抑制进行扩增, 基因损伤的恶性表型得以表达, 形成癌细胞.

■研究前沿

现在国内外在该领域研究的热点主要是细胞连接通讯及其通路蛋白在恶性肿瘤发生、发展中的作用。

维持中具有重要作用^[1-2]。本文通过对GJIC的生物学特性、GJIC及其通路蛋白与大肠癌发生关系的回顾,旨在探讨细胞间隙连接通讯及其通路蛋白在肿瘤发生中的重要作用,并加强对大肠癌发生的认识。

1 细胞间隙连接通讯及其通路蛋白

1.1 间隙连接的定义及功能 细胞间隙连接是相邻细胞之间形成的一种能够开放和关闭的亲水性膜通道结构^[3],由跨膜的细胞间隙连接蛋白(connexin, Cx)构成^[4]。通道的直径约为1.5-2.0 nm,只能透过相对分子质量<1000的分子和离子,如Ca²⁺、cAMP、三磷酸肌醇、葡萄糖、维生素及其他参与生长调节的物质可以通过间隙连接为相邻细胞所共有。而蛋白质、RNA、多糖和脂质复合物等大分子物质则不能透过间隙连接通道^[5-6]。不同组织、细胞之间通过间隙连接,进行信息沟通,平均代谢产物,使各种信息有效的达到相应的细胞,保持细胞群体对生长刺激和调节反应的同步性,使细胞的增值、分化按正常的程序进行。目前,已知的间隙连接的生理功能包括:(1)信号的传递功能;(2)构成存在于平滑肌、心肌、神经末梢的电紧张突触;(3)缓冲毒性化学物质的毒害作用;(4)通过周围细胞滋养受损细胞;(5)参与局部的代谢功能;(6)参与胚胎发育、细胞的分化和生长控制;(7)参与细胞的黏附和运动^[7]。

1.2 连接蛋白基因及其产物的结构和功能 间隙连接由细胞膜上的连接子结构单位组成,其蛋白成分称为连接蛋白,是由许多同源性基因编码的多基因家族,不同的连接蛋白由位于不同染色体上的Cx基因编码^[8-9]。目前认为,Cx基因具有抑癌基因的特点。已发现的Cx有约近20种之多,cDNA克隆序列分析发现他们具有高度同源性。Cx基因均具有2个外显子:第1个外显子较短,只有几十到一百多个碱基对(bp),第2个外显子包含一个完整的编码区。内含子较长且长度不一。在其反义起始密码子上游16-33 bp处有一个剪切受体位点^[10]。cDNA推导出的氨基酸序列分析表明,Cx含有4个疏水性的跨膜区,在细胞膜上形成双跨膜的分子链,其氨基端与羧基端在细胞质面^[11]。连接蛋白的同源性主要在细胞外两个结构域,跨膜部分的结构域同源性较低,细胞质内结构域的同源性最低。连接蛋白成员之间细胞外结构域的高度保守性可能允许各成员之间相互作用,如一个细胞膜上的Cx32能够与另一细胞膜

上的Cx43相连接形成细胞间的通道^[12];细胞质面结构域的差异可能与连接蛋白成员的组织特异性和交叉性、各种细胞内通道开关的调节及电导通讯的差异有关。不同的连接基因编码的连接蛋白在信息通讯中显示出不同的选择性及方向性,这种差异导致了间隙连接通讯独特的功能。

1.3 间隙连接的影响因素 影响或调控连接蛋白(Cx)的因素可直接或间接影响到间隙连接通讯的功能,其主要因素有:(1)Cx磷酸化影响Cx构象和通道的开关,当Cx磷酸化时通道关闭,去磷酸化时通道打开^[13-14]。Cx磷酸化异常可干扰正常的间隙连接通讯功能,导致生长控制异常;(2)某些癌基因编码的蛋白激酶如V-fps, C-src, V-Src, C-erbB2等能通过Cx磷酸化调节间隙连接通讯^[15-16];(3)细胞质中Cx蛋白池为调节细胞膜上的Cx数量所必需,细胞可通过这种Cx蛋白迁入到质膜上或通过靶质膜上Cx蛋白胞饮入胞质中的方法来增加或减少膜上Cx蛋白的数量;(4)化学药物对连接蛋白的影响,如抑制肿瘤药物三磷酸腺苷等可增强间隙连接通讯,促癌剂如林丹等则能抑制间隙连接通讯;(5)Cx的快速构象变化是调节Cx功能的重要方式,影响通道快速关闭和开启的因素有蛋白激酶、细胞内pH值迅速变化、糖皮质激素、钙和钙调蛋白、cAMP、LDL和细胞内外电压梯度等。如细胞外钙离子浓度升高是促进连接形成,细胞内钙离子浓度升高时通道关闭,提高cAMP、LDL浓度能够促进连接蛋白形成细胞间隙连接^[17-18];(6)细胞间隙连接形成依赖于细胞间质的酸化;(7)细胞表面的黏附分子与Cx作用为间隙连接形成提供了稳定的结构^[19];(8)电压梯度可以协调Cx成员间的相互作用。

1.4 GJIC及其通路蛋白在肿瘤中的表达调控 肿瘤是一种增殖失控和分化紊乱的疾病,肿瘤发生过程中的任何一个步骤受到阻断都有可能抑制肿瘤的发展。已有的研究发现,肿瘤细胞和转化细胞普遍存在间隙连接通讯的缺陷^[20-21],主要表现在肿瘤细胞间的同型GJIC减少,肿瘤细胞与周围正常细胞间的异型GJIC选择性丧失,从而使肿瘤细胞脱离机体的调控,导致肿瘤细胞无限增殖。细胞间隙连接通讯的恢复与肿瘤的生长控制和转化表型的抑制相关^[22-23]。

目前,有多种理论来阐述肿瘤的发生和发展,而GJIC概念都可用来解释他们的假说,如:干细胞假说^[24]认为未分化完全的细胞都有可能

癌性转化. 正常情况下, 干细胞的分化潜能被周围已分化细胞抑制, 而这种抑制必须通过细胞间隙连接通讯才能实现, 只有在分化细胞出现凋亡、衰老和损伤时, 干细胞才会分裂, 并保持着细胞增减的动态平衡^[25-27]. 当细胞间缺少分化产物时, 则细胞间隙连接不健全, 完全失去对邻近干细胞的分裂抑制作用, 使干细胞的分裂成了一种自主行为, 失去接触抑制, 这时癌细胞便有机会和干细胞结合在一起, 一方面使干细胞自主分裂, 另一方面引导分裂后的细胞以自己为模板进行分化, 并最终形成癌瘤. 而致癌多阶段模型则认为致癌作用分3个主要阶段: (1)引发阶段; (2)促癌变阶段; (3)进展阶段. 在引发阶段, 自发的或致癌因子诱导正常细胞成为起始细胞. 此阶段细胞间仍存在正常的GJIC; 而促癌阶段癌起始细胞与周围正常细胞的GJIC受到抑制, 细胞失去接触抑制进行扩增, 基因损伤的恶性表型得以表达, 形成癌细胞^[28]; 进展阶段在致癌剂和促癌剂反复刺激下, 癌细胞不断增殖, 形成临床肿瘤. 这两个模型显示GJIC受抑是进入促癌阶段的重要机制. 连接蛋白基因在各种组织中的表达既有交叉性, 又有组织特异性. 如Cx32和Cx26基因在肝、肾、肠、肺、脾等组织中有表达, 但在心肌和成年人骨骼肌中不表达; 而Cx43基因则在心肌、平滑肌、子宫肌、卵巢颗粒细胞、星形细胞、成纤维细胞和晶状体等组织中有表达^[8,29]. 此外, 一些连接蛋白基因在正常组织中不表达, 却在肿瘤组织中表达. 如Cx43基因在正常肝细胞中不表达(仅在肝脏内皮细胞和胆管表皮细胞中表达), 却在肝细胞癌中表达; Cx26在正常皮肤中不表达, 却在皮肤基底细胞癌中表达^[30]. 大量研究资料表明, Cx基因在多种肿瘤细胞表达下降或消失. Cx也明显降低或消失, 继而GJIC能力下降或消失, 由此导致细胞恶变肿瘤形成^[31]. 随着对Cx基因研究的深入, 研究者发现在一部分良性肿瘤和恶性肿瘤及转化细胞株中存在连接蛋白基因的稳定表达^[32]. 如Cx37和Cx43在鼻咽癌和慢性鼻咽炎组织中的稳定表达, 而且两者的表达无量的差异. 这又提示连接蛋白基因表达降低并不是每种细胞转化及肿瘤形成所必须.

大量研究资料表明, 用Cx基因转染肿瘤细胞, 使其重建细胞间隙连接, 恢复GJIC可以延缓肿瘤细胞生长, 为肿瘤治疗研究提供了理论基础和新的思路^[33]. 在Warn-Cramer *et al*^[34]的实验中, Martyn将CxcDNA转染至小鼠永生化细胞

后, 并为建立功能性细胞间隙连接通讯, 但仍然抑制细胞增殖. Lee *et al*^[35]的研究显示, 采用Cx基因转染GJIC功能正常的细胞, 细胞通讯功能未见增强, 但同样抑制了细胞的生长. 这些研究表明转染Cx基因后的抑癌作用除建立功能性的GJIC外, 尚存在其他机制. Bradshaw于1993年用Cx43基因转染神经胶质瘤C6细胞后, 发现转染的C6细胞IGFBP-4(有抑制细胞生长作用)的表达较转染前明显增高, 而IGFBP-3(有促进细胞生长作用)转染前呈高表达, 转染后为无表达, 这表明肿瘤抑制除细胞间隙连接通讯外, 细胞内也存在抑制机制^[36]. 转染Cx基因抑制肿瘤细胞生长的机制总结为: (1)细胞间隙连接通讯的恢复; (2)转染Cx基因后诱导或抑制了某些与细胞生长、分化和增值有关基因的转录; (3)Cx可能与某些蛋白质存在交互作用, 这种交互作用参与细胞生长、分化或增值的调控过程, 或干预与细胞生长和增值有关的信号转导过程, 此时Cx通常被定位在细胞核或细胞质内. 应该强调的是, 转染了基因后的肿瘤细胞其生长和增值被抑制, 仅是指延缓了肿瘤细胞的生长、分化和增值, 并非完全逆转了其恶性表型^[37-38].

2 大肠癌发病相关因素及发病机制

大肠癌包括结肠癌和直肠癌, 是人类常见的恶性肿瘤之一. 近年来, 世界上多数国家大肠癌发病率呈上升趋势, 且发病年龄提前. 癌肿的发生涉及多因素, 结直肠癌的发生也不例外, 各种因素综合作用使癌基因和抑癌基因复合突变, 是大肠癌发生的分子生物学基础. 其发病的相关因素如下:

2.1 遗传因素 大肠癌约80%是散发的, 20%为遗传性的, 其中包括遗传性非息肉病性大肠癌家系(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)、家族性腺瘤性息肉病家系(familia adenomatous polyposis, FAP)和家族性大肠癌系(familia colorectal cancer, FCC)^[39]. FAP通常指大肠腺瘤数超过100个以上者, 一般在100-1000个之间. 约占遗传性结直肠癌的5%, 其发病率为1/8000-29 000, 多数在青少年时期出现息肉, 30岁左右开始出现症状, 45岁之前发生癌变. FAP可伴有颅骨和长骨骨瘤、视网膜色素沉着、软组织肿瘤、腹壁硬纤维瘤、胃十二指肠和甲状腺肿瘤等^[40]. FAP是一种常染色体显性遗传病, 位于5q²¹的APC基因种系突变是其发生的分子遗传学基础. 一般FAP患者的息肉数可达成百

■相关报道

目前有关细胞间隙连接蛋白与大肠癌发生关系的报道相对较少, 且主要集中在Cx43和Cx32的表达缺失与大肠癌发生的研究中.

■创新盘点

目前国内外关于细胞间隙连接通讯(GJIC)及其通路蛋白主要集中在其与神经胶质瘤、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鼻咽癌及肝癌的发生、分化、增殖等方面的报道。但在大肠癌方面的报道甚少,并且研究内容与大肠腺瘤癌变的关系未涉猎。本文通过对GJIC及其通路蛋白生物学特性和大肠癌发病相关因素及发病机制的描述,探讨GJIC及其通路蛋白与大肠癌尤其是大肠腺瘤癌变发生的关系,为今后研究大肠癌的发生提供新的思路。

上千,且息肉大小不一、形态各异,多发生在结肠和直肠,其癌变率极高,有人认为其癌变率为100%。绝大多数患者在45岁以前死于息肉癌变。HNPCC 1895年被Warthin's发现,又称Lynch综合征,是一种外显率为70-80%的常染色体显性遗传病^[41],占有所有大肠癌的2%-7%^[42]。其突变基因有4种错配修复基因(MMR): hMSH2, hMLH1, hPMS1和hPMS2^[43]。临床上HNPCC患者发病年龄较早,原发癌常见,肿瘤发生的部位以右半结肠为主且可同时或异时发生多个结直肠肿瘤^[44]。FCC在大肠癌患者中,有10%-15%有家族性,但不符合FAP或HNPCC的标准,统称为FCC。近期发现FCC的发生与APC中11307K基因突变有关。

2.2 良性疾病恶变 (1)腺瘤: 结直肠腺瘤也可称为上皮内瘤变,具有组织结构和细胞学上的异型性,即没有组织结构和细胞学上的异型性是不能诊断为腺瘤的。结直肠腺瘤在组织学上可分为管状腺瘤(管状结构大于80%)、绒毛状腺瘤(绒毛状结构大于80%)、管状绒毛状腺瘤(管状和绒毛状结构均小于80%)和锯齿状腺瘤^[45]。1974年Morson^[46]提出大肠腺瘤癌变的序贯学说,认为绝大多数结直肠癌起源于腺瘤,因此将腺瘤看作看作是癌前病变。结直肠癌的发生大致是经过正常肠上皮→腺瘤→腺瘤伴异型增生→腺瘤癌变→腺癌的演变过程。一般而言,腺瘤的发病年龄早于结直肠癌约5-10 a或更长的时间,大肠癌的形成具有较为明确的阶段性。组织病理学研究提示约有0.2%-8.3%结直肠腺瘤病灶内有癌变,相反在14%-23%结直肠癌的浸润病灶连接残留的腺瘤组织。在切除标本或内镜检查可见约30%病例同时存在腺瘤和癌肿^[47]。杂和性缺失的分子致癌途径是APC基因突变导致小腺瘤形成^[48],多发生在脾曲远端的左半结肠。小腺瘤到明显腺瘤的过程激活了k-ras基因,继之基因调控发生障碍,使抑癌基因失去活性,在多基因转化过程中DCC基因丢失,最后在染色体17P的P53基因缺失或突变,癌基因活性增强,从而产生了癌的前期变化。总之,在腺瘤癌变过程中,APC基因→k-ras基因→DCC基因→p53基因分阶段参与了整个癌变过程^[49-51]。腺瘤癌变是指在同一肿瘤内存在着浸润性结直肠癌和腺瘤,或先前存在的腺瘤转变为浸润性结直肠癌。腺瘤癌变可以为早期癌变,即浸润性结直肠癌仅局限于黏膜下层,也可以为中晚期结直肠癌^[52]。结直肠腺瘤的癌变率受多种因素的影响:腺瘤大小:腺瘤的大小和恶变率呈正相

关。<1 cm癌变率为1%, 1-2 cm为5%-10%, >2 cm为20%,有报道高达30%^[53]。腺瘤随体积增大恶变率增高已被多数学者认可,但仍不应放松对小腺瘤恶变的警惕性;组织学类型:管状腺瘤癌变率为4.8%,管状绒毛状腺瘤为2.5%,绒毛状腺瘤为40.7%^[54],有报道绒毛状腺瘤癌变率高达56.76%^[53],异型增生的程度:异型增生是指上皮细胞增殖和分化偏离了正常规律,出现异型细胞。轻度异型增生的腺瘤恶变率为7.8%,中度异型增生为18%,重度异型增生为45.5%^[55];腺瘤的蒂:腺瘤有蒂癌变率低,广基的癌变率可达75%;数目和年龄,腺瘤数越多癌变率就越高,年龄越大癌变率越高;腺瘤的部位及表面形状等。(2)炎症性肠病:炎症性肠病主要指溃疡性结肠炎和克罗恩病,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种原因不明的直肠和结肠炎症性疾病。据有关资料报道,UC患者部分细胞代谢异常和癌前改变的发生有一定的关系,认为比较密切的有杯状细胞黏液的改变,细胞内DNA、RNA代谢的异常等。UC相关性结直肠癌与散发性结直肠癌的发病机制是不同的,目前多数学者认同正常表皮→过渡增生→轻度异型增生→中度异型增生→UC相关性结直肠癌的发展过程,其中p53, k-ras, 18q, TGF-B, APC等参与了整个过程。UC患者发生大肠癌的机会比正常人高5-10倍,其相关因素主要有以下几个方面:(1)病程:UC病程愈长,大肠癌的发生率越高;(2)年龄:UC的发病年龄越小,最终发生癌变的可能性就愈高;(3)病变范围:目前大多数专家多一致认为:UC累及大肠病变范围越大,癌变率越高;(4)临床分型:慢性持续型的癌变率高于其他3型;(5)息肉:UC易伴有假性息肉,癌变率会增高;(6)与组织学的关系:有专家提出UC的黏膜异型增生是结肠癌标志,有资料表明,高度异型增生的癌变率高于低度异型增生。UC相关性结直肠癌多属于低分化腺癌或黏液形成癌。

克罗恩病(Crohn's disease)患者发生癌的危险性较一般人群高440倍,而且发生癌的年龄比一般人群早10 a。大多数学者认为,从炎症到癌症平均为15-20 a,病程长,病变广泛的CD发生癌变的倾向与UC相似,两者分别是普通人群的19倍和18倍^[56]。但CD患者癌变确切的危险性尚不清楚。(3)饮食、环境和其他因素:大多数学者认为,大肠癌发病率的升高与人们生活水平的提高、饮食条件的改善有关。高脂饮食,特别是含有饱和脂肪酸的饮食、常食用腌鱼、腌肉及油

炸食品、长期摄入啤酒和酒精^[57-58]、膳食中缺少富含纤维素与钙、膳食纤维、维生素及微量元素Se, Zn, Fe等物质, 与大肠癌的发病密切相关。另外, 缺乏体育锻炼^[59], 社会心理因素作用如长期精神压抑、不适应环境、不能自我调节的不良情绪、焦虑和应激反应强也是大肠癌发病的危险因素。

3 细胞调控、细胞因子与大肠癌的发生

恶性肿瘤的发生与发展的过程是细胞过度增殖和细胞凋亡受抑制的过程。大肠癌的发生也不例外, 正常肠黏膜上皮细胞存在程序性死亡, 即细胞凋亡, 籍以清除衰老的细胞, 维持黏膜细胞生理平衡。当各种因素引起肠黏膜上皮细胞过渡累积时, 就有可能引起大肠癌的发生。因此, 细胞凋亡的异常和细胞的过度增殖导致增殖/凋亡比值加大是大肠癌发生的重要因素之一。大量的研究报道显示, 在大肠癌中, PCNA、Ki-67及细胞周期蛋白等反映细胞群体增殖活性的可靠指标的表达呈明显的增高趋势^[60-61], 而与大肠癌细胞凋亡调控的主要相关基因bcl-2, p53, c-myc及其蛋白在大肠癌的表达明显下降^[62-63]。细胞调控与肿瘤发生、发展的关系是肿瘤研究的一个热点, 其与大肠癌的发生、发展、转移及愈后的关系目前尚未完全明确, 有待于继续深入研究。

4 GJIC及其通路蛋白与大肠癌

GJIC是细胞间的一种重要连接方式, 在细胞分化、生长控制及维持体内自然环境平衡等方面起重要作用^[64-65]。近几年来, 国内外对GJIC与癌变的关系进行了大量的研究, 发现Cx基因的表达对绝大多数肿瘤细胞的生长起负调控作用, 故有学者认为Cx基因是非突变型抑癌基因^[66-67]。许多研究表明, Cx43表达减少或缺失以及定为异常与多种肿瘤细胞如乳腺癌、肝癌、宫颈癌、卵巢癌等的发生、发展及转移密切相关。

目前, 有关Cx蛋白与大肠癌关系的研究报道资料相对较少。黄梅芳 *et al*^[68]对大肠癌及相应正常组织内的连接蛋白基因在mRNA水平进行了系统的表达研究, 发现大肠正常组织细胞中有Cx32, Cx37, Cx43 mRNA的高表达, 大肠癌细胞中有Cx43基因的微弱表达。而Cx37和Cx46在大肠癌细胞株中却有一定水平的表达, 说明大肠癌组织GJIC缺陷。Cx32是正常大肠上皮细胞间隙连接通道的主要成分, 他的表达缺失是

致大肠癌细胞间隙连接通讯障碍的主要原因。Cx32和Cx43在正常肠黏膜上皮细胞中高水平表达, 在癌旁细胞中表达水平下降, Cx32在癌细胞及癌细胞株均不表达; Cx43在癌细胞中有低水平表达, 在癌细胞株中无表达。这提示大肠癌的发生可能与Cx32和Cx43的表达缺失有关。人大肠癌细胞株表达Cx37和Cx46, 这提示体内、外细胞生存环境差异亦可能影响Cx基因的表达水平。有报道, Cx43基因在某些组织细胞中检测到其5-UTR上游, 距转录起始点近端有AP-1位点及变异的TATA盒、激素应答元件, 这些均与其转录活性有关^[69]。有人比较了小鼠、大鼠、小牛及人的Cx43-UTR, 均有很高的同源性, 含4个AUUUA重复序列。可能与Cx43 mRNA的稳定性有关。在黄梅芳 *et al*的实验中, TPA处理大肠癌细胞株后, 在Cx43mRNA表达增强的同时, 却使其本身的Cx46表达明显减弱, 说明Cx46和Cx43基因结构的差异性。因此推测, Cx46在大肠癌细胞中的表达可能是恶性肿瘤细胞中同族不同种类基因表达的变异^[70]。Cx43与Cx46均属于Cx家族的a-亚类, 这种结构同源性有可能使Cx43变异为Cx46。TPA对Cx46基因表型的抑制, 说明了这种变异的可逆性, 为阐明大肠癌变机制提供了新的思路。

总之, GJIC与癌变的关系已被广泛证实, 但对GJIC系统及其通路蛋白的研究主要集中在胃癌、肝癌、子宫癌及乳腺癌等肿瘤的研究, 而在大肠癌及癌前病变的研究则很少。GJIC在大肠癌变过程中具体的作用机制还需要深入了解, 若能摸清各种连接蛋白在肿瘤组织中表达的规律, 就有可能为大肠癌的早期诊断提供新的指标, 为有效控制大肠癌生长的基因疗法提供新的手段。

5 参考文献

- 1 Mesnil M. Gap junctions and cancer: implications and perspectives. *Med Sci (Paris)* 2004; 20: 197-206
- 2 Vinken M, Vanhaecke T, Rogiers V. The role of intercellular communication via "gap junctions" in disease. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 2463-2466
- 3 Holder JW, Elmore E, Barrett JC. Gap junction function and cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 3475-3485
- 4 Simon AM. Gap junctions: more roles and new structural data. *Trends Cell Biol* 1999; 9: 169-170
- 5 袁慧, 浦跃朴. 细胞间隙连接通讯与癌变关系的研究进展. *中国预防医学杂志*, 2004; 5: 67-68
- 6 Alexander DB, Goldberg GS. Transfer of biologically important molecules between cells through gap junction channels. *Curr Med Chem* 2003; 10: 2045-2058
- 7 邱元正. 连接蛋白基因与肿瘤研究进展. *国外医学: 耳*

■应用要点

本文通过对GJIC及其通路蛋白、细胞因子与大肠癌发生关系研究进展的系统回顾, 使读者能够更加深刻的认识到GJIC及其通路蛋白在大肠癌发生中的重要作用, 并对未来的实验探索有一定的指导作用。

■名词解释

间隙连接:是相邻细胞之间形成的一种能够开放和关闭的亲水性膜通道结构,跨膜的细胞间隙连接蛋白(connexin, Cx)构成。通道的直径约为1.5-2.0 nm,只能透过相对分子质量<1000 Da的分子和离子。不同组织、细胞之间通过间隙连接,进行信息沟通,平均代谢产物,使各种信息有效的达到相应的细胞,保持细胞群体对生长刺激和调节反应的同步性,使细胞的增值、分化按正常的程序进行。

- 8 Haeffliger JA, Bruzzone R, Jenkins NA, Gilbert DJ, Copeland NG, Paul DL. Four novel members of the connexin family of gap junction proteins. Molecular cloning, expression, and chromosome mapping. *J Biol Chem* 1992; 267: 2057-2064
- 9 Houghton FD, Barr KJ, Walter G, Gabriel HD, Grummer R, Traub O, Leese HJ, Winterhager E, Kidder GM. Functional significance of gap junctional coupling in preimplantation development. *Biol Reprod* 2002; 66: 1403-1412
- 10 Bai S, Spray DC, Burk RD. Identification of proximal and distal regulatory elements of the rat connexin32 gene. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1216: 197-204
- 11 Willecke K, Hennemann H, Dahl E, Jungbluth S, Heynkes R. The diversity of connexin genes encoding gap junctional proteins. *Eur J Cell Biol* 1991; 56: 1-7
- 12 吴瑾, 王翠华, 周红凤, 刘丹, 王雯, 张波, 隋广杰. 间隙连接蛋白32, 43的表达对胃癌侵袭转移潜能的影响. *世界华人消化杂志* 2006; 14: 557-562
- 13 Nielsen M, Ruch RJ, Vang O. Resveratrol reverses tumor-promoter-induced inhibition of gap-junctional intercellular communication. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275: 804-809
- 14 DeoCampo ND, Wilson MR, Trosko JE. Cooperation of bcl-2 and myc in the neoplastic transformation of normal rat liver epithelial cells is related to the down-regulation of gap junction-mediated intercellular communication. *Carcinogenesis* 2000; 21: 1501-1506
- 15 Toyofuku T, Akamatsu Y, Zhang H, Kuzuya T, Tada M, Hori M. c-Src regulates the interaction between connexin-43 and ZO-1 in cardiac myocytes. *J Biol Chem* 2001; 276: 1780-1788
- 16 Cottrell GT, Lin R, Warn-Cramer BJ, Lau AF, Burt JM. Mechanism of v-Src- and mitogen-activated protein kinase-induced reduction of gap junction communication. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284: C511-C520
- 17 Paulson AF, Lampe PD, Meyer RA, TenBroek E, Atkinson MM, Walseth TF, Johnson RG. Cyclic AMP and LDL trigger a rapid enhancement in gap junction assembly through a stimulation of connexin trafficking. *J Cell Sci* 2000; 113 (Pt 17): 3037-3049
- 18 Cruciani V, Mikalsen SO. Connexins, gap junctional intercellular communication and kinases. *Biol Cell* 2002; 94: 433-443
- 19 Yano T, Yamasaki H. Regulation of cellular invasion and matrix metalloproteinase activity in HepG2 cell by connexin 26 transfection. *Mol Carcinog* 2001; 31: 101-109
- 20 孙华, 刘耕陶. 细胞间隙连接通讯与肿瘤. *中国药理学通报* 2004; 20: 1205-1208
- 21 Mesnil M, Crespin S, Avanzo JL, Zaidan-Dagli ML. Defective gap junctional intercellular communication in the carcinogenic process. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1719: 125-145
- 22 Naus CC, Zhu D, Todd SD, Kidder GM. Characteristics of C6 glioma cells overexpressing a gap junction protein. *Cell Mol Neurobiol* 1992; 12: 163-175
- 23 Mehta PP, Hotz-Wagenblatt A, Rose B, Shalloway D, Loewenstein WR. Incorporation of the gene for a cell-cell channel protein into transformed cells leads to normalization of growth. *J Membr Biol* 1991; 124: 207-225
- 24 Trosko JE. The role of stem cells and gap junctional intercellular communication in carcinogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36: 43-48
- 25 宋今丹. 医学细胞生物学. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 74-77
- 26 Trosko JE. The role of stem cells and gap junctions as targets for cancer chemoprevention and chemotherapy. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 Suppl 2: S326-S331
- 27 Trosko JE, Chang CC, Upham BL, Tai MH. The role of human adult stem cells and cell-cell communication in cancer chemoprevention and chemotherapy strategies. *Mutat Res* 2005; 591: 187-197
- 28 Yamasaki H, Omori Y, Zaidan-Dagli ML, Mironov N, Mesnil M, Krutovskikh V. Genetic and epigenetic changes of intercellular communication genes during multistage carcinogenesis. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 273-279
- 29 范松青, 周鸣, 向秋, 王洁如, 熊伟, 王蓉, 魏启幼, 周金平, 李桂源. 细胞间隙连接蛋白在多种类型癌组织中的原位表达研究癌症 2003; 22: 686-690
- 30 张晓峰, 李百祥. 细胞间隙连接通讯与肿瘤关系的研究进展. *卫生毒理学杂志* 2002; 16: 185-187
- 31 张永兴, 王恩华. 细胞连接蛋白及其基因与肿瘤关系研究进展. *国外医学·肿瘤学分册* 2004; 31: 733-735
- 32 Jinn Y, Ichioka M, Marumo F. Expression of connexin32 and connexin43 gap junction proteins and E-cadherin in human lung cancer. *Cancer Lett* 1998; 127: 161-169
- 33 Mesnil M. Connexins and cancer. *Biol Cell* 2002; 94: 493-500
- 34 Warn-Cramer BJ, Lin R, Martyn K, Guyette CV, Lau AF. Maintaining connexin43 gap junctional communication in v-Src cells does not alter growth properties associated with the transformed phenotype. *Cell Commun Adhes* 2003; 10: 299-303
- 35 Lee HJ, Lee IK, Seul KH, Rhee SK. Growth inhibition by connexin26 expression in cultured rodent tumor cells. *Mol Cells* 2002; 14: 136-142
- 36 Naus CC. Gap junctions and tumour progression. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 136-141
- 37 Schwarz M, Wanke I, Wulbrand U, Moennikes O, Buchmann A. Role of connexin32 and beta-catenin in tumor promotion in mouse liver. *Toxicol Pathol* 2003; 31: 99-102
- 38 Laird DW. Life cycle of connexins in health and disease. *Biochem J* 2006; 394: 527-543
- 39 王双双, 关景明, 范玉晶. 大肠癌发病的相关因素. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 534-536
- 40 张延龄. 结直肠癌的发病机制. *国外医学: 外科学分册*, 2003, 30: 96-98
- 41 Cunningham C, Dunlop MG. Molecular genetic basis of colorectal cancer susceptibility. *Br J Surg* 1996; 83: 321-329
- 42 Muller A, Fishel R. Mismatch repair and the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (HNPCC). *Cancer Invest* 2002; 20: 102-109
- 43 Peltomaki P. Deficient DNA mismatch repair: a common etiologic factor for colon cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 735-740
- 44 王达, 薛英威, 周宪军, 乔凤, 张妍, 李辉, 赵亚双. 遗传性非息肉病性大肠癌13家系分析. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 180-183
- 45 郑杰. 结直肠息肉和结直肠癌. *中华病理学杂志*, 2005, 34: 4-5
- 46 Morson B. President's address. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 451-457
- 47 Arenas RB, Fichera A, Mhoon D, Michelassi F. Incidence and therapeutic implications of synchronous

- colonic pathology in colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1997; 122: 706-9; discussion 709-710
- 48 Dimitriadis A, Vincan E, Mohammed IM, Roczo N, Phillips WA, Baidur-Hudson S. Expression of Wnt genes in human colon cancers. *Cancer Lett* 2001; 166: 185-191
- 49 Powell SM, Petersen GM, Krush AJ, Booker S, Jen J, Giardiello FM, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1982-1987
- 50 Golijow C, Guerci A, Mouron S, Abba M, Dulout FN, Ottino A, Pianzola H. Activation of K-ras and c-erbB-2 protooncogenes in human colonic adenocarcinomas. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2001; 31: 71-76
- 51 张艳虹, 高玉彤, 来茂德. 散发性结直肠癌中p53蛋白表达与微卫星不稳定性关系. *实用肿瘤杂志* 2000; 15: 87-90
- 52 Li FE, Ye HJ, Li J, Wang JP, Liu YG, Yu GY, Yin WH. Clinical, enteroscopic, and pathological characteristics of 796 cases of colorectal polyps. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2005; 30: 463-466
- 53 欧希龙, 刘顺英, 许曼华. 大肠息肉的异型增生及恶变. *南京铁道医学院学报* 2001; 20: 47-49
- 54 Kapsoritakis AN, Potamianos SP, Koukourakis MI, Tzardi M, Mouzas IA, Roussomoustakaki M, Alexandrakis G, Kouroumalis EA. Diminutive polyps of large bowel should be an early target for endoscopic treatment. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 137-140
- 55 郭志义, 李平, 胡纲, 何祥飞, 张旭. 大肠腺瘤恶变的相关因素探讨. *中国普通外科杂志* 2004; 13: 279-281
- 56 Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, Herfarth C, Heuschen G. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 841-847
- 57 Slattery ML, Curtin K, Anderson K, Ma KN, Ballard L, Edwards S, Schaffer D, Potter J, Leppert M, Samowitz WS. Associations between cigarette smoking, lifestyle factors, and microsatellite instability in colon tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1831-1836
- 58 Slattery ML. Diet, lifestyle, and colon cancer. *Semin Gastrointest Dis* 2000; 11: 142-146
- 59 Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 216-227
- 60 Sheikh RA, Min BH, Yasmeen S, Teplitz R, Tesluk H, Ruebner BH, Tobi M, Hatfield J, Fligel S, Lawson MJ. Correlation of Ki-67, p53, and Adnab-9 immunohistochemical staining and ploidy with clinical and histopathologic features of severely dysplastic colorectal adenomas. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 223-229
- 61 Kanczuga-Koda L. Gap junctions and their role in physiology and pathology of the digestive tract. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2004; 58: 158-165
- 62 Saleh HA, Jackson H, Banerjee M. Immunohistochemical expression of bcl-2 and p53 oncoproteins: correlation with Ki67 proliferation index and prognostic histopathologic parameters in colorectal neoplasia. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2000; 8: 175-182
- 63 孙保存, 赵秀兰, 王展宏, 刘易欣, 王欣, 古强. 大肠上皮恶性转化不同阶段中Fas, p53表达及其与凋亡的关系. *世界华人消化杂志* 2004; 12: 2070-2073
- 64 Ruch RJ. The role of gap junctional intercellular communication in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci* 1994; 24: 216-231
- 65 Yamasaki H, Mesnil M, Omori Y, Mironov N, Krutovskikh V. Intercellular communication and carcinogenesis. *Mutat Res* 1995; 333: 181-188
- 66 Yamasaki H, Krutovskikh V, Mesnil M, Tanaka T, Zaidan-Dagli ML, Omori Y. Role of connexin (gap junction) genes in cell growth control and carcinogenesis. *C R Acad Sci III* 1999; 322: 151-159
- 67 Wilgenbus KK, Kirkpatrick CJ, Knuechel R, Willecke K, Traub O. Expression of Cx26, Cx32 and Cx43 gap junction proteins in normal and neoplastic human tissues. *Int J Cancer* 1992; 51: 522-529
- 68 黄梅芳, 邓长生, 朱尤庆, 张春香, 黄星. Cx基因组在大肠癌中的表达及突变. *武汉大学学报(医学版)* 2002; 23: 120-122
- 69 Geimonen E, Jiang W, Ali M, Fishman GI, Garfield RE, Andersen J. Activation of protein kinase C in human uterine smooth muscle induces connexin-43 gene transcription through an AP-1 site in the promoter sequence. *J Biol Chem* 1996; 271: 23667-74
- 70 Trosko JE. The role of stem cells and gap junctional intercellular communication in carcinogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36: 43-48

■同行评价

本文阐述的内容对了解细胞间隙连接通讯及其通路蛋白与大肠癌发生关系有一定的理论价值, 为进一步的理论研究提供了新的思路。

电编 李琪 编辑 张焕兰

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

世界华人消化杂志在线办公系统

本刊讯 自2005-12-15起, 世界华人消化杂志正式开通了在线办公系统(<http://www.wjgnet.com/wcjd/ch/index.aspx>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者、编者之间的信息反馈交流. 凡在在线办公系统注册的用户, 将可获得世界华人消化杂志最新出版消息.