

- gene promoter variant affects connexin - 40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(1): 87 - 93
- 13 Gollob MH, Jones DL, Krahn AD, *et al.* Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2006, 354(25): 2677 - 2688
 - 14 Chaldoupi SM, Loh P, Hauer RNW, *et al.* The role of connexin40 in atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(1): 15 - 23
 - 15 Yang YQ, Zhang XL, Wang XH, *et al.* Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation. *Int J Mol Med*, 2010, 26(4): 605 - 610
 - 16 Yang YQ, Liu X, Zhang XL, *et al.* Novel connexin40 missense muta-

- tions in patients with familial atrial fibrillation. *Europace*, 2010, 12(10): 1421 - 1427
- 17 Thibodeau IL, Xu J, Li Q, *et al.* Paradigm of genetic mosaicism and lone atrial fibrillation: physiological characterization of a connexin 43 - deletion mutant identified from atrial tissue. *Circulation*, 2010, 122(3): 236 - 244
 - 18 Tuomi JM, Tyml K, Jones DL. Atrial tachycardia/fibrillation in the connexin 43 G60S mutant (Oculodentodigital dysplasia) mouse. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 300(4): H1402 - H1411

(收稿:2011-05-05)

(修回:2011-05-09)

苯并[*a*]芘致癌机制研究新进展

李永红 金银龙

苯并[*a*]芘(BaP)是多环芳烃类代表性的致癌物,广泛存在于人们的生活环境中,大量人群流行病学研究表明 BaP 与肺癌、膀胱癌、皮肤癌和乳腺癌等多种肿瘤的发生有关。目前认为其致癌性主要是通过其代谢终产物二氢二醇环氧苯并芘[benzo(*a*)pyrene - trans - 7,8 - dihydrodiol - 9,10 - epoxide, BPDE]的致癌活性得以体现。BPDE 可以与生物高分子共价结合形成加合物,从而引起生物高分子的结构和功能的改变,引发 DNA 损伤修复、细胞周期校正等信号转导通路的激活及相关靶基因的表达改变。而基因表达改变,特别是调控细胞周期的基因表达改变,在细胞癌变的进展中起重要作用。本文就 BaP 对除 Ras 和 p53 以外的近年研究比较热门的部分癌基因和抑癌基因的影响综述如下。

一、苯并[*a*]芘的终致癌代谢物

BaP 只有经代谢活化变成终致癌物才具有致癌活性。BaP 的代谢产物有多种,其中反式二氢二醇环氧苯并芘(anti - BPDE)的致癌毒性最强。BaP 进入人体后,经细胞微粒体中 I 相代谢酶 P450 的催化在 7,8 碳位上形成环氧化物,然后被微粒体环氧化物水解酶水解为二氢二醇,二氢二醇化合物在细胞色素 P450 催化下,进一步形成 BPDE。BPDE 分子结构有亲电性碳原子活性基团,可与核酸碱基和蛋白质氨基

酸的亲核基团共价结合形成加合物,构成癌变的物质基础^[1]。

二、苯并[*a*]芘对癌基因和抑癌基因的影响

1. 人上皮生长因子受体 - 2(HER2/neu): HER2/neu 基因属原癌基因,是 HER 家族中 4 大在结构上相关的受体之一,定位于染色体 17q12 - 21.32,编码一种跨膜酪氨酸激酶受体。HER2/neu 蛋白与 HER 家族其他成员及其配体之间相互作用,通过细胞间的信号传导调节细胞生长、生存、分化和增生。HER2/neu 蛋白在胚胎发育中广泛表达,在成年正常组织中表达很低,而在约 30% ~ 40% 的肺癌组织和 85% 的乳腺癌组织中有高表达^[2-5]。HER2/neu 介导的信号转导途径主要包括 CaMK/PKC 途径、Ras/MAPK 途径、PI₃K/Akt/GSK 途径和 STATs 途径,通过这些途径可以不同程度的影响其他一些肿瘤相关基因的表达,因此,HER2/neu 基因可能在肿瘤发生中扮演重要角色^[6]。HER2/neu 是当前肿瘤治疗的热点靶基因,被认为是上皮细胞起源的肿瘤治疗最有效靶点之一。

傅娟等^[7]在研究 BPDE 对人支气管上皮细胞(16HBE)HER2/neu 基因表达影响的研究中发现,经 BPDE 诱发恶性转化的 16HBE 细胞中 HER2/neu 基因 mRNA 和蛋白的表达水平显著高于对照组未恶性转化的细胞($P < 0.05$),可见原癌基因 HER2/neu 的异常表达可能是 BaP 致癌作用的重要分子机制之一。

2. 真核生物翻译延长因子 1 α (eukaryotic translation elongation factor 1 alpha, eEF1 α): eEF1 α 有两种具有 98% 同源性的异构体 eEF1 α 1 和 eEF1 α 2,分别定位于 6q14 和 20q13。eEF1 α 1 在体内广泛表达,而 eEF1 α 2 的表达具有组织特异性。eEF1 α 将氨基酸 -

基金项目:“十一五”国家科技支撑计划项目(2006BAI19B01);国家环境与疾病监测点项目;美国 NIH Fogarty 项目(5D43 TW007864 - 09)

作者单位:100021 北京,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所

通讯作者:金银龙,电子信箱:jinyinlong1951@yahoo.com.cn

tRNAs 运送至核糖体 A 位点,并使肽链由核糖体的 A 位点转移至 P 位点,从而延长肽链。eEF1 α 1 和 eEF1 α 2 通过启动蛋白质翻译而发挥促生长基因的作用,参与细胞凋亡和细胞周期的调控,其高表达与细胞增殖、恶化和衰老延迟有关。

研究发现 eEF1 α 1 在肺癌、胰腺癌、乳腺癌和结肠癌中均有高表达。eEF1 α 2 在 2/3 的乳腺癌中有高表达,被认为是乳腺癌的诊断标志物和治疗靶基因^[8]。有研究发现与 eEF1 α 1 具有 97.7% 的序列同源性的前列腺癌诱导基因 1 (PTI-1) 的表达抑制,可以使肿瘤细胞转为正常细胞的显型表现^[9]。安社娟等^[10]研究发现,在 BPDE 转化和成瘤的 16HBE 细胞中均有 eEF1 α 1 的高表达,提示 eEF1 α 可能也在 BaP 的致癌机制中发挥重要作用。

3. p63:p63 基因位于染色体 3q27-3q29 区,属于新近发现的 p53 家族成员。p63 有上游和下游两种启动子和多种不同的 3'端剪切方式,可编码多种异构体,总体可分成两大类:具有反式激活区的全长 TA 异构体和 N 末端截短的 Δ N 异构体。不同的异构体具有不同的生物活性。具有全长结构的 TAp63 的功能与 p53 类似,可与 p53 的 DNA 结合位点结合并激活 p53 的靶基因,如 p21、MDM2 和 Bax 等,从而参与 p53 诱导的细胞周期停滞和细胞凋亡^[11,12]。而 N 末端截短的 Δ Np63 缺乏反式激活区,不能激活 p53 靶基因的转录,不诱导凋亡,而是以显性失活的方式抑制 p53 和 TAp63 的反式激活作用,从而促进肿瘤的发生。由于其生物功能的复杂性,p63 目前已成为肿瘤相关基因研究的热点之一。

p63 很少发生基因突变,其在肿瘤中的表现更多的是表达异常。研究发现各种上皮细胞肿瘤主要表现为 Δ Np63 异构体的高表达,说明与抑癌基因 p53 具有高度同源性的 p63 在肿瘤发生中更多的是致癌作用而不是抑癌作用^[13-15]。有研究用 BaP 分别染毒人肺腺癌细胞 (H1299, p53-null) 和人支气管上皮细胞 (16HBE),分析 p63 表达与 DNA 损伤的关系,结果发现在 H1299 细胞中,p63 基因的 mRNA 表达水平明显增加,且其相对表达量的增加趋势与 DNA 损伤程度的加重趋势基本一致^[16]。说明 BaP 可以引起 p63 的表达改变,而且 BaP 可能会通过不依赖于 p53 的信号通路激活 p63 的表达。

4. 同源磷酸酶-张力蛋白基因 (phosphatase and tension homologue, PTEN): PTEN 定位于 10 号染色体,是第一个发现的具有磷酸酶活性 (酪氨酸磷酸

酶) 的抑癌基因。PTEN 可以通过催化质膜 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇 [PI(3,4,5)P3] 转化为 3,5-二磷酸磷脂酰肌醇 [PI(3,5)P2],防止 PI(3,4,5)P3 的堆积而抑制 3-磷酸肌醇激酶 (phosphoinositide3-kinase, PI₃K) 的下游通路。PI₃K 是原癌基因,其激活可以使 PI(3,5)P2 磷酸化为 PI(3,4,5)P3,而作为胞内第二信使的 PI(3,4,5)P3 可激活其下游作用分子 Akt (又名蛋白激酶 B, PKB),从而抑制细胞凋亡,促进细胞增生和存活。PI₃K 和 Akt 组成的 PI₃K-Akt 信号通路在细胞的增殖、存活和转移中发挥着重要作用。PTEN 与多种肿瘤密切相关,被认为是仅次于 p53 的人类第二大抑癌基因^[17]。其功能丧失主要与突变、缺失或低表达有关。PTEN 蛋白表达水平与许多不同类型的肿瘤分级和预后有关^[18]。

肺癌的发生与抑癌基因 PTEN 的表达缺失或突变有关。有研究发现肺癌组织中 PTEN 的表达与其相应癌旁组织相比显著降低,且其蛋白表达与非鳞癌和腺癌的病理分级和淋巴结转移情况呈显著相关性。有淋巴结转移的肺癌中存在 PTEN 蛋白的低表达,低分化肺癌中 PTEN 蛋白的表达比高分化肺癌中的表达显著降低^[19]。另有研究发现 BPDE 可引起 PTEN 基因的明显上调,提示 PTEN 参与了细胞应对 BPDE 刺激的自我保护机制。

5. DNA 聚合酶 k 基因 (DNA polymerase kappa, POLK): POLK 是近几年发现的跨损伤合成 (translesion DNA synthesis, TLS) 或旁路合成 DNA 聚合酶,属 Y 家族。离体试验表明 POLK 能准确有效地跨越多环芳烃加合物,从而可以避免这些未经修复的损伤对细胞的致死性影响,但同时常在损伤碱基的互补链插入错配的碱基,通常是 G→T 的碱基颠换突变,从而使细胞面临基因突变的风险。POLK 参与核苷切除修复 (NER) 过程,在 POLK 缺失的细胞中 NER 的水平下降。POLK 的低表达可能会影响跨损伤合成和大体积加合物切除修复的效率和准确性,从而威胁 DNA 的稳定性和高度保守性。

Ogi 等提出 B[a]P 对小鼠 POLK 基因表达调节模式,认为 B[a]P 一方面诱导 I 相酶 CYP1A1 的表达,使其代谢成活性产物如 BPDE,攻击 DNA 形成加合物。同时经核受体途径诱导 POLK 的表达,跨越多环芳烃加合物,并参与 NER 过程,使 DNA 复制保持正常进行。因此, POLK 对于 B[a]P 对哺乳动物细胞的致突变、致死效应具有保护作用。有研究发现 BPDE 可诱导正常人支气管上皮细胞 (16HBE) POLK

基因的高表达^[20],提示在人细胞可能也存在类似小鼠 POLK 表达的调控机制,而对 BPDE 的致突变效应具有保护作用。

三、展 望

BaP 的致癌过程是一个多基因参与、涉及多种信号通路和多种调节机制的复杂过程,而当前的研究可能只是揭示了其中的冰山一角,本文也只是涉及了其中的部分内容。不断揭示新的 BaP 致癌相关基因的同时,进一步深入研究已知相关基因的致癌机制及基因间的相互调控作用和关联,进一步地揭示 BaP 致癌关键基因,并以此为基础寻找肿瘤治疗的关键靶点,这些将仍是今后研究中的重点和热点问题。研究和了解 BaP 致癌机制将对相关肿瘤的防治具有重要意义。

参考文献

- Xue WL, Warshawsky D. Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage: A review. *Toxicol Applied Pharmacol*, 2005, 206(1): 73 - 93
- Diaz R, Nguewa PA, Parrondo R, *et al.* Aesneatrciht uartm or and anti-angiogenic effect of the dual EGFR and HER - 2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib in a lung cancer model. *BMC Cancer*, 2010, 10: 188
- Agarwal S, Zerillo C, Kolmakova J, *et al.* Association of constitutively activated hepatocyte growth factor receptor (Met) with resistance to a dual EGFR/Her2 inhibitor in non - small - cell lung cancer cells. *British Journal of Cancer*, 2009, 100: 941 - 949
- DiGiovanna MP, Stern DF, Edgerton SM, *et al.* Relationship of epidermal growth factor receptor expression to ErbB - 2 signaling activity and prognosis in breast cancer patients. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 1152 - 1160
- Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, *et al.* Epidermal growth factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: perspectives for targeted therapies. *Lung Cancer*, 2003, 41 (Suppl 1): S29 - S42
- Marmor M D, Skaria K B, Yarden Y. Singal transduction and oncogenesis by ErbB/HER receptors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58 (3): 903 - 913
- 傅娟, 蒋义国, 陈学敏, 等. 反式二羟环氧苯并[a]芘对人支气管上皮细胞中 HER2/neu 基因表达的影响. *卫生研究*, 2007, 36: 657 - 659
- Tomlinson VAL, Newbery HJ, Wray NR, *et al.* Translation elongation factor eEF1A2 is a potential oncoprotein that is overexpressed in two - thirds of breast tumours. *BMC Cancer*, 2005, 5: 112 - 118
- Thornton S, Anand N, Purcell D, *et al.* Not just for housekeeping: protein initiation and elongation factors in cell growth and tumorigenesis. *J Mol Med*, 2003, 81: 536 - 548
- 安社娟, 陈家壑, 常薇. 二羟环氧苯并芘诱导转化与翻译延长因子的关系. *中国职业医学*, 2006, 33(1): 4 - 6
- Joseph P, O' Kernick CM, Othumpangat S, *et al.* Expression profile of eukaryotic translation factors in human cancer tissues and cell lines. *Mol Carcinog*, 2004, 40(3): 171 - 179
- Joseph P, Lei YX, Whong WZ, *et al.* Oncogenic potential of mouse translation elongation factor - 1 delta, a novel cadmium - responsive proto - oncogene. *J Biol Chem*, 2002, 277(8): 6131 - 6136
- Oliveira LR, Ribeiro - Silva A, Se'rgio Zucoloto. Prognostic significance of p53 and p63 immunolocalisation in primary and matched lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma. *Acta histochemica*, 2007, 109: 388 - 396
- Ribeiro - Silva A, Ramalho LNZ, Garcia SB, *et al.* p63 correlates with both BRCA1 and cytokeratin 5 in invasive breast carcinomas: further evidence for the pathogenesis of the basal phenotype of breast cancer. *Histopathology*, 2005, 47: 458 - 466
- Lo Muzio L, Santarelli A, Caltabiano R, *et al.* p63 overexpression associates with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma. *Hum Pathol*, 2005, 36: 187 - 194
- 姜英, 饶凯敏, 陈曦, 等. p63 和 p73 的表达与苯并[a]芘致 H1299 和 16HBE 细胞 DNA 损伤的关系. *癌变. 畸变. 突变*, 2009, 21(4): 271 - 275, 279
- Zhou J, Parada LF. A motor driving PTEN. *Nature cell biology*, 2009, 11(10): 1177 - 1179
- Dacic S, Finkelstein SD, Baksh FK, *et al.* Small - cell neuroendocrine carcinoma displays unique profiles of tumor - suppressor gene loss in relationship to the primary site of formation. *Hum Pathol*, 2002, 33(9): 927 - 932
- 廖晓波, 胡冬煦, 周新民, 等. 利用组织微阵列结合免疫组法研究 PTEN, P16, P21, P53 在肺癌组织中的表达及其临床意义. *癌症*, 2004, 23(3): 334 - 338
- 庾蕾, 纪卫东, 庄志雄, 等. 反式二羟环氧苯并[a]芘所致人支气管上皮细胞 POLK 基因高表达. *中国职业医学*, 2007, 34(4): 268 - 270

(收稿: 2011 - 04 - 07)

共刺激通路与同种异体器官移植免疫耐受

李 鹏 胡明道

近年来人们发现,在实验动物模型中应用单克隆

抗体或融合蛋白联合阻断或激活共刺激分子通路,诱导免疫耐受的效果常常比单独应用的效果好,可使同种异体移植受体的存活时间大大延长。该通路包括 B7/CD28、B7/CTLA - 4、ICOS/B7、OX - 40/OX - 40L、4 - 1BB/4 - 1BBL、CD40/CD40L、PD - 1/PDL - 1、PD - 1/PDL - 2、BTLA/B7x 通路等等。下面回顾

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30960378)

作者单位:441000 湖北省襄阳市第一人民医院普外科(李鹏);
昆明医学院第二附属医院肝胆胰一科(胡明道)

通讯作者:胡明道,教授,主任医师,硕士生导师,电子信箱:humd-
ao@163.com