

角质细胞生长因子研究进展

黄新强 宋思扬*

(厦门大学细胞生物学与肿瘤细胞工程教育部重点实验室, 厦门 361005)

摘要 角质细胞生长因子 (KGF) 属于成纤维细胞生长因子家族, 它通过与受体 (KGFR) 的结合, 特异性地刺激上皮细胞的增殖. KGF 基因表达受到正负调控作用, 正负调控作用的平衡对于 KGF 正常发挥功能具有重要意义. KGF 具有多种生物学功能: 参与组织、器官的发育, 具有损伤防治功能, 与癌症的发生有着密切的联系.

关键词 角质细胞生长因子, 角质细胞生长因子受体, 基因表达调控, 生物学功能

学科分类号 R730.5, R977.6

角质细胞生长因子 (keratinocyte growth factor, KGF) 是在 1989 年, 由 Rubin 等^[1] 从人胚胎性肺成纤维细胞分离到. KGF 属于成纤维细胞生长因子家族 (fibroblast growth factor, FGF). 目前已知这一家族包括 18 个成员, KGF 为 FGF-7. 人 KGF (hKGF) 是一条包括 194 个氨基酸的单链多肽, 含有一段分泌肽, 分子质量 26~28 ku. 肽中有 5 个半胱氨酸残基, 其中 4 个半胱氨酸形成 2 个二硫键, 另一个折叠在蛋白质中. KGF 的立体结构与其他 FGF 家族相似, 为 β -三叶草型. KGF 具有很强的肝素亲和性, 但与其他 FGF 不同的是, KGF 仅作用于上皮细胞, 而不作用于成纤维细胞和内皮细胞.

1 KGF 受体

FGF 的各种生物学作用是通过与其靶细胞膜上的受体结合完成的. 目前已知 FGF 家族包括 4 型受体 FGFR (*flg*)、FGFR-2 (*bek*)、FGFR-3、FGFR-4. KGF 受体 (KGFR, *K-sam*) 是 FGFR-2 的剪接形式, 它们是 *bek* 通过不同的剪接方式得到的蛋白质. KGFR 主要存在于上皮组织. 它是一跨膜的酪氨酸激酶, 膜外包括一段信号肽, 3 个免疫球蛋白样的结构域. Bottaro^[2] 以 KGFR 细胞外第三个免疫球蛋白羧基端的一个外显子 K 为依据合成了一段含 25 个氨基酸残基的多肽, 该多肽能阻止 KGF 与 KGFR 的结合, 并进一步干扰 KGF 的生物学活性, 证实了 KGFR 的细胞外第三个免疫球蛋白羧基端是 KGF 和 KGFR 的结合位点. KGFR 基因的重要特征是其剪接形式的多样性. 例如, 人脑中编码的受体 (*K-sam-1*) 与胃癌细胞 KATO-III 编码的受

体 (*K-sam-2*) 在细胞外第三个免疫球蛋白的结构域有很大不同, 这种差异造成它们对 KGF 有不同亲和力. 在角膜和乳腺上皮细胞中, KGFR 还可以剪接成一种无跨膜和细胞内结构域的可溶性受体. 可溶性受体与 KGF 具有较强亲和力.

2 KGF 基因表达的调控

KGF 的表达受 IL-1、IL-6、转化生长因子 α (TGF- α)、血小板衍生生长因子-BB (PDGF-BB)、肿瘤坏死因子 (TNF) 等细胞因子的正调控作用. Li 等^[3] 的研究发现, 人卵巢癌细胞和鳞状癌细胞可持续产生 IL-1 α 和 IL-1 β . 但这些细胞本身并没有 IL-1 的受体. 其生理和病理机制是肿瘤细胞分泌的 IL-1 诱导 KGF 等生长因子的表达, 而这些生长因子进一步刺激了癌变细胞的生长. KGF 基因的表达还受到激素的正调控. 在人前列腺中, 雄激素二氢睾酮刺激 KGF mRNA 及蛋白质的表达; 而雌激素 17- β 雌二醇促进乳腺基质 KGF mRNA 及蛋白质的表达. 此外, 甲状旁腺激素相关蛋白 (PTHrP) 通过旁分泌方式显著地提高上皮成纤维细胞中 KGF mRNA 及蛋白质的表达及分泌. 由于这种调控作用, PTHrP 缺陷型的小鼠皮肤严重萎缩, 而 PTHrP 过量表达的小鼠则表现为表皮增生^[4]. Zhou 等^[5] 的研究发现在 KGF 基因启动子的 -39~-46 bp 处有一新的调控元件 TGAGGTCAG. 活化转录因子 (ATF) 家族的成员 ATF1、ATF2 与该调控元件的结合对 KGF 基因的诱导表达至关重要.

* 通讯联系人.

Tel: 0592-2181722, E-mail: sysong@jingxian.xmu.edu.cn

收稿日期: 2000-07-13, 接受日期: 2000-09-23

要。固醇类抗炎药物, 对 KGF 基因表达则有副调控作用。例如糖皮质激素, 不但降低了 KGF mRNA 的转录速率和稳定性, 同时还能抑制 IL-1 等对 KGF 表达的正调控作用。因此这类物质可显著损害机体的损伤修复能力。总之, KGF 的表达既受到正调控作用, 又受到负调控作用, 正负调控的平衡对于 KGF 正常发挥功能具有重要意义。

3 KGF 的生物学功能

3.1 KGF 与组织、器官的发育

在哺乳动物的组织、器官形成过程中, 间充质细胞与上皮细胞的相互作用是不可缺少的。KGF 的间充质来源提示它可能在这个过程中具有重要作用。事实上, 对于依赖间充质细胞-上皮细胞相互作用的器官、组织, 如皮肤、呼吸道、胃肠道、泌尿系统、羊膜等, 在它们的间充质细胞中都检测到 KGF mRNA 的表达, 而在对应的上皮细胞中检测到 KGFR mRNA。

KGF 影响肺上皮细胞的生长、分化和成型。研究发现, 在肺的外植块培养过程中, 往培养液中加入 KGF, 显著抑制了肺上皮细胞末端分支转化成囊状结构, 这种作用可被 KGF 抗体抵消。精囊腺的发育受雄性激素的诱导, 并且依赖于上皮细胞与间质细胞的相互作用。雄性激素从具有雄激素受体的间质细胞向上皮细胞传递过程依赖于 KGF。Alarid 等^[6]在小鼠精囊腺的器官培养物中加入 KGF 的抗体, 显著地抑制了小鼠精囊腺的发育和分化。这种抑制作用是由于上皮细胞的增殖和分化作用减弱的缘故。他们并进一步推测 KGF 可能通过旁分泌途径在一系列依赖于雄激素的器官的发育中都起重要作用。此外, 卵泡、胃、乳腺、膀胱、毛囊、胎盘滋养层、羊膜等的生长、发育也离不开 KGF。

即使在一些不依赖间充质和上皮之间相互作用的组织, 如软骨膜、软骨、骨骼肌、和内脏平滑肌中也检测到 KGF 及受体 mRNA 的表达。这提示 KGF 可能也参与了它们的发育过程。

3.2 KGF 与损伤的防治

各种动物模型的研究证实, KGF 对多种组织、器官, 包括皮肤、肺、呼吸道、胃肠道、头发毛囊、膀胱等的上皮/基质损伤的预防及修复有重要作用。

皮肤的损伤修复是一个复杂的过程, 包括肉芽组织的形成、上皮的再形成和组织重建三个过程。

这些过程需有大量的生长因子和细胞因子的介导。其中 KGF 在上皮的再形成过程有重要作用。Werner 等^[7]通过转基因, 使小鼠表皮的基质细胞和毛囊外根鞘细胞的 KGF 受体显性失活, 从而使 KGF 信号传递受阻。结果, 转基因小鼠的皮肤严重萎缩, 毛囊形态异常, 毛囊数量减少 60% ~ 80%, 真皮增厚, 正常的脂肪组织为结缔组织取代, 伤口的重新上皮化能力大大受损。Borok 等^[8]发现 KGF 可通过提高肺上皮细胞 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ $\alpha 1$ 亚单位 mRNA 的表达, 增加 Na 泵的数量, 提高肺上皮细胞离子主动运输能力。这有利于肺损伤后, 肺积水的排出。角膜上皮细胞损伤后, KGF 及受体 mRNA 的表达水平大大提高。这种提高大大促进了角膜细胞的增殖和迁移, 激活了促分裂原蛋白激酶和纤溶酶原激活物活性, 加快了损伤修复过程。

3.3 KGF 与癌症

KGF 与癌症的发生有密切的关系。Zheng 等^[9]的研究发现, KGF 能诱导 HPV16 DNA 永生化人宫颈癌细胞的停泊独立生长, 并产生尿激酶型纤溶酶原激活物 (uPA) 和少量的组织型纤溶酶原激活物 (tPA)。停泊独立生长和纤溶酶原激活物的产生是侵袭性细胞的两个重要特征, 这提示 KGF 在永生化子宫颈上皮细胞向侵袭性癌细胞发展中具有重要作用。KGF 及 KGFR 在癌组织及正常组织中的差异表达, 也提示了 KGF 与癌症的密切联系。例如, KGF mRNA 在乳腺癌基质细胞中的表达水平较高。而且其表达受到雌二醇的调控。而在正常的乳腺细胞中, KGF mRNA 的表达则不受雌二醇的调控。在结肠癌的粘膜中, KGF mRNA 的表达水平没有显著改变, 但 KGFR mRNA 表达水平却大大提高。在胰腺癌细胞中, KGF mRNA 和 KGFR mRNA 的都过量表达。Visco^[10]通过检测 18 位子宫内膜癌患者发现, 随着癌症的发展, 癌细胞的 KGFR 表达逐渐增加。总之, 这些差异表达提示了 KGF 与癌症有着密切的联系。

4 KGF 应用进展

近年来, 针对 KGF 的特殊生物学性质, 人们在生物学、临床学上对其应用开展了一些研究, 取得了可喜进展。利用 KGF 促进上皮细胞增殖的特性, 人们将其利用到反转录病毒的转基因操作中。受体细胞的增殖对于利用反转录病毒进行的转基因

至关重要,但受体组织的增殖往往较慢,因此提高受体组织的增殖速率是十分必要的。Zsengeller等^[11]用KGF处理肺上皮细胞后,感染携带人胚胎碱性磷酸酶的病毒。2 d后,目的基因的转录水平提高了370倍。移植物抗宿主疾病(GVHD),是异体骨髓移植的主要并发症,它极大限制了异体骨髓移植在临床上的使用。KGF不但能够增强受体胃肠道的屏障作用^[12],还能降低血液中LPS和TNF2的水平,保持供体T活性^[13]。KGF的使用显著降低了GVHD的发生,大大提高了小鼠存活率。因此KGF为解决GVHD提供了一种很好的思路。

综上所述,KGF是一种多功能的生长因子。它对于上皮细胞的生长、分化、迁移等具有重要作用,并进而影响组织、器官的发育和损伤的预防、修复。但目前对KGF的生物学性质尚未全部了解。例如,近来发现,在肠炎疾病中,激活的上皮淋巴细胞可以产生少量的KGF^[14]。Gillis等^[15]发现KGF可刺激微血管内皮细胞的生长。此外,在良性前列腺增生和前列腺癌的上皮细胞中同时检测到KGF及KGR mRNA的表达,这提示KGF可能通过自分泌途径发挥作用^[16]。KGF的这些性质与原来人们对KGF的认识有很大不同。因此,有关的KGF的生物学功能还有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Rubin J S, Osada H, Finch P W, *et al.* Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, **86** (3): 802~806
- 2 Bottaro D P, Fortney E, Rubin J S, *et al.* A keratinocyte growth factor receptor-derived peptide antagonist identifies part of the ligand binding site. *J Biol Chem*, 1993, **268** (13): 9180~9183
- 3 Li B Y, Mohanraj D, Olson M C, *et al.* Human ovarian epithelial cancer cells cultures *in vitro* express both interleukin 1 alpha and beta genes. *Cancer Res*, 1992, **52** (8): 2248~2252
- 4 Blomme E A, Sugimoto Y, Lin Y C, *et al.* Parathyroid hormone-related protein is a positive regulator of keratinocyte growth factor expression by normal dermal fibroblasts. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, **152** (1~2): 189~197
- 5 Zhou J, Finch P W, Derald H. Identification of a novel transcriptional regulatory element within the promoter region of the keratinocyte growth factor gene that mediates inducibility to cyclic AMP. *Biochim Biophys Acta*, 1999, **1446** (1~2): 71~81
- 6 Alarid E T, Rubin J S, Young P, *et al.* Keratinocyte growth factor functions in epithelial induction during seminal vesicle development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91** (3): 1074~1078
- 7 Werner S, Smola H, Liao X, *et al.* The function of KGF in morphogenesis of epithelium and reepithelialization of wounds. *Cardiovascular Research Institute Science*, 1994, **266** (5186): 819~822
- 8 Borok Z, Danto S I, Dimen L L, *et al.* Na⁺-K⁺-ATPase expression in alveolar epithelial cells: upregulation of active ion transport by KGF. *Am J Physiol*, 1998, **274** (1-1): 149~158
- 9 Zheng J, Siren V, Vaheer A. Keratinocyte growth factor enhances urokinase-type plasminogen activator activity in HPV16 DNA-immortalized human uterine exocervical epithelial cells. *Eur J Cell Biol*, 1996, **69** (2): 128~134
- 10 Visco V, Carico E, Marchese C, *et al.* Expression of keratinocyte growth factor receptor compared with that of epidermal growth factor receptor and erbB-2 in endometrial adenocarcinoma. *Int J Oncol*, 1999, **15** (3): 431~435
- 11 Zsengeller Z K, Halbert C, Miller A D, *et al.* Keratinocyte growth factor stimulates transduction of the respiratory epithelium by retroviral vectors. *Hum Gene Ther*, 1999, **10** (3): 341~353
- 12 Hill G R, Ferrara J L. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*, 2000, **95** (9): 2754~2759
- 13 Krijanovski O I, Hill G R, Cooke K R, *et al.* Keratinocyte growth factor separates graft-versus-leukemia effects from graft-versus-host disease. *Blood*, 1999, **94** (2): 825~831
- 14 Finch P W, Cheng A L, Derald H. Analysis of the cellular basis of keratinocyte growth factor overexpression in inflammatory bowel disease. *Gut*, 1999, **45** (6): 848~855
- 15 Gillis P, Savla U, Volpert O V, *et al.* Keratinocyte growth factor induces angiogenesis and protects endothelial barrier function. *J Cell Sci*, 1999, **112** (12): 2049~2057
- 16 Planz B, Aretz H T, Wang Q, *et al.* Immunolocalization of the keratinocyte growth factor in benign and neoplastic human prostate and its relation to androgen receptor. *Prostate*, 1999, **41** (4): 233~242

Progress in Keratinocyte Growth Factor

HUANG Xin-Qiang, SONG Si-Yang*

(Education Ministry Key Laboratory for Cell Biology and Tumor Cell Engineering, Ximen University, Xiamen 361005, China)

Abstract Keratinocyte growth factor (KGF), a member of fibroblast growth factor (FGF), exerts proliferative and differentiating effects on a variety of epithelial cells via binding to a specific FGF receptor. KGF gene expression is subject to positive and negative regulation. A fine balance of the regulation is important for normal function of KGF. Results have suggested that KGF play important roles in several aspects: the development of tissues and organs; prevent wound and facilitate wound healing; involvement in tissues malignant transformation.

Key words keratinocyte growth factor (KGF), KGF receptor (KGFR), KGF gene regulation, biological function

* Corresponding author. Tel: 86-592-2181722, E-mail: sysong@jingxian.xmu.edu.cn

Received: July 13, 2000 Accepted: September 23, 2000