

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.032

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.032

多肽在结肠癌中的研究进展

俞姝含¹ 综述 韩树堂² 审校

(1. 南京中医药大学附属医院, 南京 210029; 2. 江苏省中医院消化内镜中心, 南京 210029)

[摘要] 多肽组学是蛋白组学的一个分支, 在翻译水平、表观遗传学和代谢水平发挥重要作用。多肽正逐渐成为各学科的研究热点, 如炎症疾病, 消化系统疾病, 心血管疾病等。深入研究多肽的功能与机制有助于了解机体复杂的调节方式, 本文综述了多肽的作用方式及具体在结肠癌中的最新研究进展。

[关键词] 多肽; 结肠癌; 研究进展

Research progress in polypeptides in colon cancer

YU Shuhan¹, HAN Shutang²

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029;

2. Digestive Endoscopic Center, Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract Peptidomics is a branch of proteomics. In recent years, researchers have paid much attention to peptidomics, which plays an important role in translational level, epigenetic and metabolism level. Peptides are gradually becoming hot issues in various disciplines, such as inflammatory diseases, digestive diseases, and cardiovascular diseases. Further and deep study of the function and mechanism of the polypeptide helps to understand the complex regulation of the body. This article reviews the mode of action of peptides and the latest research advances in colon cancer.

Keywords peptide; colon cancer; research progress

多肽组学是近年新兴的热门学科, 多肽在生理和病理过程中发挥重要的调节作用, 参与了炎症^[1]、心血管系统^[2]等疾病的发生发展。近年来, 随着多肽药物逐渐投入临床, 多肽组学受到广泛关注, 然而因其研究的复杂性和自身表达的动态变化给研究者提出了不小的挑战。在结肠癌中, 多肽的研究开展较少, 但多肽在结肠癌中的发生和发展中均扮演重要角色。

1 多肽的定义及分类

多肽是一类由氨基酸构成通过肽键相连接的一类特殊的小分子化合物, 由2个氨基酸合成的多肽称之为二肽, 同理还有三肽、四肽等。一般10个氨基酸以上形成的多肽称之为多肽, 多肽在生理或病理水平发挥重要的功能, 参与众多疾病的发生发展。

根据多肽的来源, 可将多肽分为内源性多肽

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-23

通讯作者 (Corresponding author): 韩树堂, Email: hstjsszyy@sina.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省科学技术厅支持项目 (BL2012071)。This work was supported by the Jiangsu Provincial Science and Technology Department Supported Project, China (BL2012071).

和外源性多肽, 内源性多肽是指存在于人体内, 具有生物活性的多肽。外源性多肽是指存在于外界如植物或动物产生的生物活性肽。多肽可通过旁分泌或自分泌的方式, 作用于特定的靶器官^[3]。

2 多肽的作用方式

多肽在抗炎、抗肿瘤、心血管等疾病中均起较为重要的作用, 其发挥作用的方式也较为复杂, 主要涉及受体结合、蛋白相互作用等方式。

2.1 受体结合

受体是人体内发挥生理调节的一类重要的分子, 受体通过与配体相结合转导生物信号从而发挥相应的功能。多肽可以特异性识别细胞表面的受体并与之相结合, 从而发挥激动剂或抑制剂的效应。如神经介肽S(neuromedin S, NMS)^[4]可与神经介肽U受体(neuromedin U receptors, NMUR; NMUR1, NMUR2)相结合。从水稻中提取的米糠生物活性肽^[5](rice-derived bran bioactive peptides, RBAP)可以通过与Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)相结合, 从而激活NK- κ B通路保护过氧化氢引起的氧化应激反应。

2.2 蛋白互作

蛋白质是基因行使功能的最终形式, 一些多肽可与蛋白质直接结合从而阻碍该蛋白行使正常的功能^[6]。小部分多肽还可以通过与蛋白直接结合从而影响蛋白的构象, 影响蛋白的折叠^[7]。

2.3 激素效应

多肽可以通过促进或抑制某些激素的释放从而发挥相应的功能。胃生长激素释放多肽(Ghrelin)^[8]是由28个氨基酸组成的多肽, 当胃生长激素释放多肽与生长激素促分泌素受体(growth hormone secretagogue receptor, GHSR)相结合后可以促进生长激素(growth hormone, GH)的分泌。海帕西啉(Hepcidin)^[9]不仅在铁代谢过程中处于重要地位, 还可以降低循环中的离子数量, 限制游离的离子进入微生物体内, 从而参与宿主的自我防御功能。

3 多肽在结肠癌中的研究进展

在实际临床工作中, 多肽作为药物已投入临床的诊疗, 如人工重组脑钠肽已作为药物为心力

衰竭的治疗取得了良好的疗效。消化系统功能的正常实施有赖于机体各器官的精确调控, 研究多肽的同时更有助于了解机体复杂的调节方式, 从而应用于临床实践。随着研究的不断深入, 多肽在结肠癌中发挥的功能与机制正逐渐得到阐明, 如作为代谢开关、宿主防御、抗肿瘤药物、诊断标志物及提示预后方面均已有研究证实, 其作为一种高效新型的抗肿瘤药物被认为具有广泛的应用前景。

3.1 代谢开关

最新研究^[6]揭示: 由lncRNA HOXB-AS3编码的一段小肽, 能够抑制结肠癌细胞的生长、克隆形成和侵袭转移。此HOXB-AS3多肽的缺失或低表达可以作为肿瘤预后差的一个标志物。通常认为lncRNA是不编码蛋白质的转录产物, HOXB-AS3编码产生了53个氨基酸的多肽, 通过竞争性结合mRNA剪切抑制分子hnRNP A1上的RNA结合结构域RGG中的精氨酸, 阻止此精氨酸对丙酮酸激酶M(pyruvate kinase M, PKM)mRNA外显子9的结合, 从而阻断hnRNP A对PKM剪切的调控作用^[10]。在整个过程中, HOXB-AS3多肽扮演了此重要代谢途径的“开关”。

3.2 宿主防御

一些两性小分子肽可以以宿主防御的形式用于抗肿瘤治疗。如起源于NK家族的NK-2肽, 由于其广谱抗菌性广为人知。既往研究^[11]揭示: NK-2肽因其具有较小的毒性、较小的免疫原性及较稳定的药代动力学亦可作为抗肿瘤药物使用, 其作用机制可能是与细胞表面的受体相结合从而发挥功能。近期有研究^[12]得出在人类结肠癌细胞系中表面暴露的磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)水平与NK-2肽活性密切相关的结论, 就其癌细胞选择性而言, 从结构上改善抗癌变体, 从而实现宿主防御。

3.3 抗肿瘤药物

部分抗肿瘤药物的作用机制是诱导细胞的死亡。由线粒体靶向肽(mitochondrial targeting domain, MTD)和神经纤毛蛋白1抗体肽(peptide of neuropilin-1, NRP-1)融合形成的TU17:MTD肽可以诱导细胞的坏死, 同时体外研究^[13]已证实TU17:MTD肽可以抑制结肠癌的生长。表明促坏死肽MTD可能作为开发靶向抗肿瘤药物的替代方法。与此同时, 核受体共激活剂3(nuclear receptor

coactivator 3, NCOA3)是一种转录激活因子,其在多种肿瘤中表达上调,目前关于NCOA3在结肠癌中的发生机制有了新的解释。有丝分裂阻滞缺乏2型蛋白2(mitotic arrest deficient 2-like protein 2, MAD2L2)可与NCOA3直接结合,外源性的过表达MAD2L2通过降解NCOA3蛋白从而抑制结肠肿瘤细胞的增殖、侵袭和克隆形成。进一步的机制研究^[14]发现:NCOA3蛋白磷酸化需要p38的激活,而MAD2L2肽可激活p38从而启动蛋白酶体途径,通过泛素化途径降解NCOA3蛋白发挥抗肿瘤的作用,由此推测MAD2L2可预测结肠癌患者的预后,也可作结肠肿瘤抑制因子。近期新提出的TCP-1多肽(T-complex polypeptide 1)^[15]可直接作用与新生肿瘤组织血管,抑制新生血管的形成而不影响正常组织的生长,因此TCP-1多肽在未来也可以作为一种特异性的抗癌药物使用。

3.4 诊断标志物

结肠癌的主要筛查手段包括结肠镜检查、大便潜血实验。目前尚未有可靠的体外诊断方法问世。因此有研究者以结肠癌患者外周血同正常人外周血为样本,利用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)^[16]技术筛选差异表达的多肽,而这些多肽可能成为结肠癌的诊断标志物^[17],研究者进一步从中成功筛选出差异明显的多肽FGA。尽管FGA多肽尚未在早期结肠癌样本中验证,但是基于此研究可以证实多肽作为结肠癌肿瘤标志物的可能性。值得一提的是,多肽的敏感性、特异性以及多肽的半衰期的不确定性都给进一步的临床推广带来了不小的挑战^[18-19]。

3.5 提示预后

磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha, PIK3CA)与结肠癌的发生、发展密切相关^[20],但未有灵敏且行之有效的方法来监测PIK3CA的表达水平。最新研究^[20]开发出了多肽核酸PCR试剂盒,可监测PIK3CA的表达,敏感性较高。已有研究^[21]证实:脊髓激动素原受体蛋白2(prokineticin-receptor2, PK-R2)的表达随着肿瘤的分期而升高,在324例的人结肠癌切除病例中有40%的原发病灶发现了PK-R2高表达,与此同时PK-R2表达升高的患者5年生存率显著降低。Song等^[22]发现信号肽-CUB-EGF结构域蛋白2(signal peptide-

CUB-epidermal growth factor-like domain-containing protein 2, SCUBE2)在人结肠癌组织中转录和翻译水平均显著降低,与临床分期、肿瘤浸润程度、淋巴结转移以及病理组织分级有显著相关性。与阴性肿瘤患者相比,SCUBE2阳性的患者有较低的复发率和较高的生存率。提示多肽作为结肠癌可能的预后标志物,对疾病发生、发展具有提示意义。

4 结语

综上所述,多肽在代谢领域,转录翻译表观调控水平中意义非凡,其作为功能性肽在结肠癌代谢开关、宿主防御、抗肿瘤药物、诊断标志物及提示预后中均发挥重要作用,为后期结肠癌精确靶向治疗提供了理论依据。

结肠癌作为全球常见恶性肿瘤之一,由于缺乏明显的早期症状和可靠的诊断技术,多数患者就诊时已为中晚期,多预后不佳。晚期患者多采用化学治疗及免疫制剂,此治疗过程是双刃剑,对患者的免疫及机体功能有很大的毒副作用。临床治疗的有限性使得新的治疗手段成为迫切需求,多肽类药物具有光谱抗菌活性、抗氧化性,很少引起严重的免疫反应等优点,逐渐引起研究者的关注。

可预见的是,在未来会有更多的研究者投入多肽组学在结肠癌中的研究。在多肽组学与结肠癌的关联性研究上,主要思路仍是利用蛋白剪切或脱落后多肽片段,进一步通过体外实验验证猜想。然而,这一技术目前尚存在局限性,如多肽半衰期较短,调控机制较为复杂等。最新的研究^[23]揭示:利用Rosetta平台可自主设计并构建多肽片段,采用这一技术可模拟与靶蛋白具有较高亲和力的多肽,利用蛋白的空间构象,针对性地设计目标多肽。鉴于生物体的结构及功能复杂性,自主设计的多肽仍存在问题,如多肽稳定性较差,空间模拟构象不完整。现有的文库资料有限,多肽合成仍存在技术的难关。据此,多肽的化学修饰给予了人们更多的思考,能否通过不同的化学修饰提高多肽的靶向性^[24]值得更多的思考与探索。现有研究多肽的处理方式如不同蛋白酶处理、不同乙酰化修饰,以期提高多肽的稳定性^[25]。相信随着技术的进步与发展,多肽组学在未来一定会为结肠癌临床的诊断与治疗做出更多的贡献。

参考文献

1. Brown DG, Round JL. Friends in low places: intestinal commensals limit colitis through molecular mimicry[J]. *Cell*, 2017, 171(3): 503-505.
2. 程子杰, 钱玲梅. 多肽在心血管疾病中的研究进展及展望[J]. *转化医学电子杂志*, 2017, 4(2): 77-80.
CHENG Zijie, QIAN Lingmei. Progress and prospects of peptides in cardiovascular diseases[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2017, 4(2): 77-80.
3. Jaffe LA, Egbert JR. Regulation of mammalian oocyte meiosis by intercellular communication within the ovarian follicle[J]. *Annu Rev Physiol*, 2017, 79: 237-260.
4. Wan Y, Zhang J, Fang C, et al. Characterization of Neuromedin U (NMU), neuromedin S (NMS) and their receptors (NMUR1, NMUR2) in chickens[J]. *Peptides*, 2018, 101: 69-81.
5. Liang Y, Lin Q, Huang P, et al. A rice bioactive peptide binding with TLR4 to overcome H2O2-induced injury in human umbilical vein endothelial cells through NF- κ B signaling[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66: 440-448.
6. Huang JZ, Chen M, Chen, et al. A peptide encoded by a putative lncRNA HOXB-AS3 suppresses colon cancer growth[J]. *Mol Cell*, 2017, 68(1): 171-184.e6.
7. Henry S, Bercu N B, Bobo C, et al. Interaction of A β 1-42 peptide or their variant with model membrane of different composition probed by infrared nanospectroscopy[J]. *Nanoscale*, 2018, 10(3): 936-940.
8. Brink HS, Van Der Lely AJ, Delhanty PJ, et al. Gestational diabetes mellitus and the ghrelin system[J]. *Diabetes Metab*, 2017 [Epub ahead of print].
9. Jiang XF, Liu ZF, Lin AF, et al. Coordination of bactericidal and iron regulatory functions of hepcidin in innate antimicrobial immunity in a zebrafish model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4265.
10. Cheng Z, Zhang Q, Yin A, et al. The long non-coding RNA uc.4 influences cell differentiation through the TGF-beta signaling pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(2): e447.
11. Wilms D, Andr J. Comparison of patient-derived high and low phosphatidylserine-exposing colorectal carcinoma cells in their interaction with anti-cancer peptides[J]. *J Pept Sci*, 2017, 23(1): 56-67.
12. Dassanayake RP, Falkenberg SM, Briggs RE, et al. Antimicrobial activity of bovine NK-lysin-derived peptides on bovine respiratory pathogen *Histophilus somni*[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183610.
13. Kim JY, Han JH, Park G, et al. Necrosis-inducing peptide has the beneficial effect on killing tumor cells through neuropilin (NRP-1) targeting[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 32449-32461.
14. Li Y, Li L, Chen M, et al. MAD2L2 inhibits colorectal cancer growth by promoting NCOA3 ubiquitination and degradation[J]. *Mol Oncol*, 2018, 12(3): 391-405.
15. Hsieh CL, Chen MF, Li TC, et al. Anticonvulsant effect of *Uncaria rhynchophylla* (Miq) Jack. in rats with kainic acid-induced epileptic seizure[J]. *Am J Chin Med*, 1999, 27(2): 257-264.
16. Perry JD. A Decade of development of chromogenic culture media for clinical microbiology in an era of molecular diagnostics[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2017, 30(2): 449-79.
17. Wang H, Luo C, Zhu S, et al. Serum peptidome profiling for the diagnosis of colorectal cancer: discovery and validation in two independent cohorts[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59376-59386.
18. Jia K, Li W, Wang F, et al. Novel circulating peptide biomarkers for esophageal squamous cell carcinoma revealed by a magnetic bead-based MALDI-TOFMS assay[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17): 23569-23580.
19. Pietrowska M, Polańska J, Suwiński R, et al. Comparison of peptide cancer signatures identified by mass spectrometry in serum of patients with head and neck, lung and colorectal cancers: association with tumor progression[J]. *Int J Oncol*, 2012, 40(1): 148-56.
20. Zeng Q, Xie L, Zhou N, et al. Detection of PIK3CA mutations in plasma DNA of colorectal cancer patients by an ultra-sensitive PNA-mediated PCR[J]. *Mol Diagn Ther*, 2017, 21(4): 443-451.
21. Goi T, Kurebayashi H, Ueda Y, et al. Expression of prokineticin-receptor2 (PK-R2) is a new prognostic factor in human colorectal cancer[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(31): 31758-31766.
22. Song Q, Li C, Feng X, et al. Decreased expression of SCUBE2 is associated with progression and prognosis in colorectal cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 1956-1964.
23. Li GW, Oh E, Weissman JS. The anti-Shine-Dalgarno sequence drives translational pausing and codon choice in bacteria[J]. *Nature*, 2012, 484(7395): 538-541.
24. Gu W, Schmidt EW. Three principles of diversity-generating biosynthesis[J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(10): 2569-2576.
25. Zhang P, Cui Y, Anderson CF, et al. Peptide-based nanoprobe for molecular imaging and disease diagnostics[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(10): 3490-3529.

本文引用: 俞姝含, 韩树堂. 多肽在结肠癌中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(9): 2022-2025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.032

Cite this article as: YU Shuhan, HAN Shutang. Research progress in polypeptides in colon cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(9): 2022-2025. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.032