

半乳糖凝集素-7生物学功能研究进展

王然然, 姜双全, 李守强, 于丹丹, 冷晓萍*

(哈尔滨医科大学附属第二医院 超声医学科, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:半乳糖凝集素(galectins)是 β -半乳糖苷结合性动物凝集素的家族成员之一,存在于从线虫到哺乳动物等各种活性有机体内,参与细胞黏附、增殖和免疫反应等多种生物学过程。作为该家族重要成员之一的galectin-7,与上皮组织的分化和成熟、损伤表皮的再生、肿瘤的发生发展以及机体免疫具有密切联系。

关键词: galectin-7; 上皮再生; 细胞凋亡; 免疫应答

中图分类号: R-1 文献标志码: A

Research advances on biological functions of galectin-7

WANG Ran-ran, JIANG Shuang-quan, LI Shou-qiang, YU Dan-dan, LENG Xiao-ping*

(Department of Ultrasonography, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Abstract: Galectins construct a family of animal lectins for β -galactosides, which are widely distributed from living nematodes to mammals and other living organisms, participating in various biological processes, such as cell-cell adhesion, growth regulation and immune response. Galectin-7, one of the most important member of the family is closely related to the differentiation and maturation of epithelial tissues, the proliferation of injured epidermis, the development of tumors and the immunity of body.

Key words: galectin-7; re-epithelialization; apoptosis; immunology

半乳糖凝集素(galectins)家族是可与 β -半乳糖苷结合的蛋白家族,该家族的所有成员都含有糖识别结构域(carbohydrate recognition domain; CRD),这使得各成员在功能上有许多相似之处^[1], galectins具有重要的生物学功能,其进化保守、组织分布广、具有显著的发育调节性,作为近来研究热点的galectin-7与细胞增殖、肿瘤诊疗、疫排斥等反应密切相关^[2],并且根据其配体的不同性质,可在多个部位发挥功能,明确galectin-7的作用机制将会对疾病诊治与预后、探索肿瘤作用新靶点及介导排斥反应等热门医学问题提供新的思路及治疗计划,本文将对galectin-7生物学功能的最新研究进展进行分析

和总结。

1 Galectin-7的概述

根据目前已知的14种galectins的结构特点,可以将其分为3类:1)原型galectins:仅含有一个糖识别结构域,包括galectin-1、2、5、7、10、11、13及14;2)嵌合型galectins:只包括galectin-3,它由单一糖识别结构域和一个重复的胶原蛋白结构域融合而成;3)串联重复型galectins:由两个糖识别结构域串联聚合形成同型二聚体,包括galectin-4、6、8、9及12^[3]。

Galectin-7(分子质量15 ku)是一种含有单一糖类识别结构域(CRD)的原型galectin,其基因定位于

收稿日期:2019-05-05 修回日期:2019-11-05

基金项目:国家自然科学基金(81701720);黑龙江省自然科学基金杰出青年项目(JQ2019H001)

*通信作者(corresponding author): xpleng@ems.hrbmu.edu.cn

19号染色体,常以同源二聚体的形式存在^[4]。IEF17作为最先在角质细胞中发现的蛋白质^[5],在研究维持人类表皮正常表型的新标志物时首次被发现与已知的半乳糖凝集素具有类似的分子结构和作用,因此将IEF17蛋白定义为galectin-7^[6],这种半乳糖凝集素的受体主要是非还原性末端LacNac残基及内部的LacNac寡糖残基,可表达于表皮分化的各个阶段,主要存在于细胞和与细胞相连接的区域,具有高度组织特异性,在食道、舌等复层上皮细胞中均可检测到,并可定位于细胞质、细胞核和细胞外,以非经典方式,即囊泡或者外泌体等进行分泌^[7]。Galectin-7的表达受到DNA甲基化等遗传基因的控制,在实验中,用DNA甲基转移酶抑制剂对通常不表达蛋白质的细胞进行处理后,可以在细胞中检测到galectin-7的表达,这和其他galectins成员具有功能上的相似性^[8]。另外许多转录因子可能参与诱导或抑制galectin-7的表达,例如p53就是调节结肠癌(直肠癌)细胞中galectin-7表达的第一转录因子^[9]。

2 Galectin-7的生物学作用

2.1 Galectin-7在上皮细胞中的作用

Galectin-7主要存在于各类复层扁平上皮中,调节角质形成细胞的凋亡、增殖和迁移,在研究维甲酸对银屑病患者表皮中galectin-7的表达和分布有何影响时,发现galectin-7在毛囊上皮细胞、食管、口腔上皮细胞、角膜、乳房肌肉上皮细胞和胸腺的Hassall细胞、胃的复层上皮细胞、泌尿系统中均有表达,最近还在牙龈组织中发现了galectin-7^[8]。

Galectin-7在角膜、皮肤愈合过程中可以起到促进作用,还能修复损伤的肾上皮细胞及子宫内膜,在以角膜为模型的galectin-3(-/-)基因敲除小鼠中,galectin-7的表达随着伤口的愈合而逐渐增加,因此可得出重组galectin-7能够促进galectin-3(-/-)基因敲除小鼠角膜伤口的愈合的结论^[9],而在galectin-7基因敲除模型中,小鼠皮肤损伤后愈合时间延长,角质形成细胞数量减低,表皮细胞在UVB照射后凋亡反应提前触发、持续时间延长,这是因为galectin-7缺失导致细胞迁移缺陷,使创面愈合处表皮细胞的再生潜力下降造成的^[10]。在后续的galectin-7基因敲除实验中发现小鼠的肾上皮细胞损伤后,愈合速度将会显著降低。在经期后子宫内膜的修复中,

galectin-7同样具有重要作用,在分泌期和月经晚期子宫内膜内均可检测到galectin-7的表达^[11]。虽然对于galectin-7促进上皮再生的机制仍不明确,但是无论其机制如何,galectin-7刺激创面愈合的作用对开发创面的新治疗方式具有十分重大的意义。

2.2 Galectin-7在肿瘤中的作用

Galectin-7具有高度组织特异性,在不同肿瘤细胞中发挥着正性或者负性调控作用。在证实galectin-7的表达与结直肠癌p53基因相关联的研究中首次提出了galectin-7的促凋亡作用,并且发现galectin-7在凋亡的角质形成细胞中的表达量明显高于其他细胞,此外,过量表达galectin-7的直肠腺癌细胞系DLD-1生长速度明显慢于对照组,galectin-7在宫颈癌HeLa、siHa细胞或前列腺组织ST88-14细胞(肉瘤来源的细胞系)中的过表达可以增加细胞对凋亡刺激的敏感性^[12]。所有这些研究均证实了galectin-7在许多癌细胞中的促凋亡作用,但是galectin-7抑制细胞增殖的能力并不总是与其促进凋亡的功能相关。例如,galectin-7介导的神经母细胞瘤细胞凋亡可以在没有任何凋亡迹象的情况下实现,其抗增殖作用是通过重组galectin-7与细胞表面神经节苷脂GM1的糖链(GM1是细胞增殖转为分化的一个关键因子)结合实现的^[13]。

Galectin-7同样可以在肿瘤的生长和发展中发挥正性调节作用,特别是在乳腺癌中,肿瘤细胞的转移能力随着细胞galectin-7表达量的增加而逐渐增强。在口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中,galectin-7表达量减少可抑制细胞增殖,表达量增加会增强细胞迁移和肿瘤细胞的侵袭作用,因此galectin-7和OSCC的组织学分级系统相关^[14]。同时,galectin-7蛋白还是卵巢癌和肾透明细胞癌的预后标志物,当肿瘤细胞减少时,galectin-7的表达下调。在成熟人B细胞淋巴瘤中可以发现galectin-7的表达水平明显提高,但在正常B淋巴细胞中确不曾发现,这种galectin-7的异常表达被认为有利于淋巴瘤细胞的传播^[15]。然而galectin-7的这种促进细胞增殖的机制尚不明了,目前已知的抑癌机制包括galectin-7过表达细胞在凋亡刺激后表现出细胞色素C释放增加和JNK活化增强^[16]以及galectin-7通过p38MAPK信号通路使得人宫颈癌细胞中的MMP-9的表达增加,以往研究发现MMP-9

与肿瘤的发生和转移有关,这可以部分解释 galectin-7 促进肿瘤细胞增殖和迁移的作用^[17]。

Galectins 与肿瘤的相关性可能与肿瘤细胞糖基化特征的改变有关,在肿瘤进展期间,不同因素影响蛋白质糖基化,导致聚糖结构和组成改变,如糖基化序列缩短或 poly LacNAc 的富集^[18],这种半乳糖凝集素配体的改变必然会影响半乳糖凝集素的活性和功能,并可能影响细胞增殖、黏附、免疫调节和细胞迁移,galectin-7 作为临床治疗的预后标志物、癌细胞的调节蛋白或抑制剂的治疗靶标已出现在专门研究中,对癌的治疗具有重大意义。

2.3 Galectin-7 在免疫应答中的作用

T 细胞在免疫应答中发挥着关键作用,T 细胞接触抗原后,经第一信号和第二信号刺激活化,克隆扩增并分化成效应 T 细胞,发挥细胞免疫功能^[19]。根据功能及分泌细胞因子的种类可以将 T 淋巴细胞分为两大类,即 Th1 细胞及 Th2 细胞。Th1 型细胞因子可以诱导迟发型超敏反应并促进移植物抗原特异性细胞毒性 T 细胞 (cytotoxic T lymphocyte) 的活化和增殖,从而启动或加速排斥反应的发生;Th2 型细胞因子可抑制 Th1 细胞的分化及 Th1 型细胞因子的表达,调节免疫排斥反应,建立免疫耐受,Th1/Th2 比值与排斥反应的发生发展紧密相关^[20]。Galectin-7 可以与 T 淋巴细胞表面的 CD3-TCR 复合物糖基结合,CD3 具有促进 T 淋巴细胞增殖及诱导 Th1/Th2 细胞平衡向 Th1 细胞优势应答偏移的作用,从而有助于诱导免疫反应发生^[21]。在研究肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 抑制肝细胞纤维化的过程中发现, galectin-7 可与 HGF 相互作用,然后 galectin-7 通过与磷酸化的 Smad3 (pSmad3) 作用诱导 pSmad3 由胞核向胞质转位,拮抗 TGF β 介导的肝细胞纤维化的作用^[22]。研究发现,TGF β 在免疫反应中发挥重要作用,可抑制 T 淋巴细胞增殖和分化,galectin-7 通过促进 pSmad3 向胞质转位有可能会阻断 TGF β /Smad 信号通路,从而阻断 TGF β 对 T 细胞增殖的抑制作用。

参考文献:

[1] Saussez S, Kiss R. Galectin-7 [J]. CMLS, 2006, 63: 686-697.

器官移植是许多终末期器官衰竭患者的唯一治疗方式,但是术后发生的 T 细胞介导的急性排斥反应严重影响其生存率,在肾移植小鼠排斥反应模型中,和健康对照组相比,小鼠血清中 galectin-7 的表达量明显增高,在已经发生急性排斥反应的小鼠移植心脏中 galectin-7 的表达量和鼠对照组相比显著上调^[23],由此可见,galectin-7 可能与移植排斥反应及 T 淋巴细胞应答具有相关性,这为利用 galectin-7 的表达合理预测移植术后急性排斥反应的发生及程度分级提供了依据。

3 Galectin-7 的应用前景

Galectin-7 在上皮再生、细胞凋亡与增殖及免疫排斥中的作用对当前中国的疾病诊疗具有重大意义。老年人的褥疮溃疡、皮肤静脉淤滞性溃疡及慢性伤口及相关并发症伤口愈合的有效治疗仍然是临床工作的巨大挑战,角膜上皮缺陷的治疗也是如此^[24],明确 galectin-7 在上皮再生及伤口愈合中的作用将为克服这些医学难题提供突破口。Galectin-7 作为一种组织特异性半乳糖凝集素,在癌细胞中的双性调控作用为治疗癌提供了新的思路和设想,但是它与配体的详细作用机制大多是未知的,需要进一步的研究来揭示 galectin-7 的功能和作用方式,这对于生物医学领域尤其重要,当前针对是否可以成为癌治疗靶向工具的研究正在开展中。器官移植后的急性排斥反应一直是影响患者生存率的最重要因素,如果能通过移植 galectin-7 的表达达到移植急性排斥反应的目的,将为中国的器官衰竭患者带来生存的希望^[25],当前已经出现了利用超声靶向微泡定位释放技术 (ultrasound targetted microbubble destruction) 释放 galectin-7-siRNA 抑制 galectin-7 的表达,从而抑制术后急性排斥反应的前沿探索,这对中国医疗进步具有重大意义。现有的研究成果展示出了 galectin-7 广阔的研究和应用前景,进一步探索 galectin-7 的生物作用及作用机制对中国的医疗进步具有重要的意义。

[2] 雒真龙. Galectin-7 通过 TGF β /Smad3 途径促进 T 淋巴细胞增殖和向 Th1 细胞偏移 [D]. 武汉:华中科技大学

- 学, 2013;60-61.
- [3] Tissue- and cell-specific localization of galectins, β -galactose-binding animal lectins, and their potential functions in health and disease[J]. *Anat Sci Int*, 2017, 92:25-36.
- [4] Advedissian T, Deshayes F, Viguier M. Galectin-7 in epithelial homeostasis and carcinomas[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18:2760-2776.
- [5] Niokobayashi J. Tissue- and cell-specific localization of galectins, β -galactose-binding animal lectins, and their potential functions in health and disease[J]. *Anat Sci Int*, 2017, 92:25-36.
- [6] Ramaswamy S, Sleiman MH, Masuyer G, *et al.* Structural basis of multivalent galactose-based dendrimer recognition by human galectin-7[J]. *FEBS J*, 2015, 282:372-387.
- [7] Huang SM, Wu CS, Chiu MH, *et al.* High-glucose environment induced intracellular O-GlcNAc glycosylation and reduced galectin-7 expression in keratinocytes: Implications on impaired diabetic wound healing[J]. *Dermatol Sci*, 2017, 87:168-175.
- [8] Zhao Y, Zhao S, Li H, *et al.* Expression of galectin-7 in vulvar lichen sclerosus and its effect on dermal fibroblasts[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16:2559-2564.
- [9] Kaur M, Kaur T, Kamboj SS. Roles of galectin-7 in cancer[J]. *APJCP*, 2016, 17:455-461.
- [10] Huang SM, Wu CS, Chiu MH, *et al.* High-glucose environment induced intracellular O-GlcNAc glycosylation and reduced galectin-7 expression in keratinocytes: Implications on impaired diabetic wound healing[J]. *Dermatol Sci*, 2017, 87:168-175.
- [11] Bibens-Laulan N, St-Pierre Y. Intracellular galectin-7 expression in cancer cells results from an autocrine transcriptional mechanism and endocytosis of extracellular galectin-7[J]. *PLoS One*, 2017, 12: e0187194. doi: 10.1371/journal.pone.0187194.
- [12] Lufang W, Yanyan Z, Yanshi W, *et al.* The role of galectins in cervical cancer biology and progression[J]. *Bio Med Res Int*, 2018, 2018:1-11.
- [13] Kopitz J, AndreS, von Reitzenstein C, *et al.* Homodimeric galectin-7 (p53-induced gene 1) is a negative growth regulator for human neuroblastoma cells[J]. *Oncogene*, 2003, 22:6277-6288.
- [14] 方政, 邱峰, 赵军方, 等. 半乳糖凝集素-3 基因在口腔鳞状细胞癌增殖、侵袭、凋亡中的作用及机制研究[J]. *华西口腔医学杂志*, 2018, 36:63-68.
- [15] Demers M, Biron-Pain K, Hébert J, *et al.* Galectin-7 in lymphoma: elevated expression in human lymphoid malignancies and decreased lymphoma dissemination by antisense strategies in experimental model. [J]. *Cancer Res*, 2007, 67:2824-2829.
- [16] Guo JP. Galectin-7 promotes the invasiveness of human oral squamous cell carcinoma cells via activation of ERK and JNK signaling[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13:1919-1924.
- [17] Park JE, Chang WY, Cho M. Induction of matrix metalloproteinase-9 by galectin-7 through p38 MAPK signaling in HeLa human cervical epithelial adenocarcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22:1373-1379.
- [18] Menkhorst E, Griffiths M, Van Sinderen M, *et al.* Galectin-7 is elevated in endometrioid (type I) endometrial cancer and promotes cell migration[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16:4721-4728.
- [19] Brito LNS, de Lemos Almeida MMR, de Souza LB, *et al.* Immunohistochemical analysis of galectins-1, -3, and -7 in periapical granulomas, radicular cysts, and residual radicular cysts[J]. *J Endodont*, 2018, 44:728-733.
- [20] Chen YS, Chang CW, Tsay YG, *et al.* HSP40 co-chaperone protein Tid1 suppresses metastasis of head and neck cancer by inhibiting Galectin-7-TCF3-MMP-9 axis signaling[J]. *Theranostics*, 2018, 8:3841-3855.
- [21] Rossi NE, Reiné J, Pinedalezamit M, *et al.* Differential antibody binding to the surface alpha β TCR. CD3 complex of CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes is conserved in mammals and associated with differential glycosylation. [J]. *Int Immunol*, 2008, 20:1247-1258.
- [22] Guo JP. Galectin-7 promotes the invasiveness of human oral squamous cell carcinoma cells via activation of ERK and JNK signaling[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13:1919-1924.
- [23] Zhenlong L, Yudong J, Dean T, *et al.* Galectin-7 promotes proliferation and Th1/2 cells polarization toward Th1 in activated CD4⁺ T cells by inhibiting The TGF β /Smad3 pathway[J]. *Mol Immunol*, 2018, 101:80-85.
- [24] Dion J, Advedissian T, Storozhylova N, *et al.* Development of a sensitive microarray platform for the ranking of galectin inhibitors: identification of a selective galectin-3 inhibitor[J]. *ChemBiochem*, 2017, 18:2428-2440.
- [25] Sun X. Silencing of Gal-7 inhibits TGF- β -induced apoptosis of human airway epithelial cells through JNK signaling pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 375:100-105.