

钾离子通道作为肿瘤治疗靶点的研究

王冬艳 张洪泉* 综述

(扬州大学医药研究所,江苏 扬州 225001)

摘要:钾离子通道是细胞膜上重要的离子通道,在肿瘤细胞中有不同的表达,有些钾离子通道参与肿瘤细胞的增殖和分化,对肿瘤细胞的凋亡也起作用,通过了解钾离子通道在肿瘤细胞中的表达和可能的应用,为肿瘤治疗提供新的靶点。

关键词:钾离子通道;肿瘤

中图分类号:R979.1 文献标识码:A 文章编号:1001-0971(2006)04-0246-04

离子通道是细胞膜上的跨膜蛋白质分子,是一种具有选择性的允许适当电荷离子通过的亲水性微孔道,联系着细胞内部和外部环境。研究发现,离子通道与肿瘤有密切关系,有些离子通道基因被认为是一种原癌基因。而钾离子通道是细胞膜上分布最广、类型最多的一类离子通道,发挥许多重要的生物功能,是作为抗心律失常药物作用的重要靶点。肿瘤是当前危害人类健康的重要疾病,随着对肿瘤研究的不断深入,肿瘤的基因治疗和抗肿瘤药物的研发成为生物医药领域的重要内容,人们正在不断寻找肿瘤治疗的靶点。现在研究发现,一些肿瘤细胞膜上存在着不同的钾离子通道。钾离子通道可通过影响细胞膜电位,导致胞外钙离子内流进入胞内,影响细胞信号转导通路,从而影响整个肿瘤细胞的发生和发展;另有一些钾离子通道阻断剂能诱导肿瘤细胞凋亡,可能成为肿瘤治疗的生物调节剂。

导致非电压敏感性钙释放激活的钙通道开放,使钙离子进入细胞内,有利于钙离子相关的细胞信号转导,从而引起肿瘤细胞的增殖加快。如果通过钾离子通道阻断剂抑制该过程,就能抑制肿瘤细胞的增殖。

钾离子通道的分类:根据通道的特性和药理学性质分为:电压敏感型(Kv)、钙敏感型、受体偶联型和其他类型;根据分子结构特点分为(1)六次跨膜的单孔通道,此类型的通道主要为电压依赖的钾离子通道,包括 Shaker 类、ether-a-go-go(Eag)类、KvLQT1(KCNQ)类、钙离子激活的钾离子通道(2K)等,都在去极化过程中被活化(2)二次跨膜的单孔通道,此类主要是内向整流钾离子通道(Kirs),在膜静息电位的形成中起重要作用(3)四次跨膜的双孔通道,有较弱的内向整流作用。

1 钾离子通道及其分类

钾离子通道是种类最多、最为复杂的一类离子通道,在可兴奋细胞和非可兴奋细胞的信号转导过程中都起着非常重要的作用,除了参与神经递质的释放、胰岛素的释放、神经元的兴奋、上皮内电解质的转运、平滑肌细胞的收缩等调节外,也参与肿瘤细胞的增殖和分化的调节。钾离子通道的活性存在于多种细胞中,是细胞膜电位的重要决定因子。钾离子通道的增加和开放,可使细胞处于超极化状态,能

2 钾离子通道在肿瘤细胞中的表达

钾离子通道与肿瘤细胞增殖的关系已成为肿瘤基础研究的新热点。细胞生物学和药理学的许多实验证实,钾离子通道在肿瘤细胞增殖和生存的调节机制中起作用。在不同类型的钾离子通道中,那些代表内部整流电流的钾离子通道(主要是 Kirs,Eag)对体内肿瘤的生长显得尤为重要。事实上,除了维持不断的去极化以解除对静止期肿瘤细胞的生长抑制外,它们也为肿瘤细胞因堆积引起的高缺氧环境选择有利环境,钾离子通道阻断剂已被证明在体外抑制肿瘤细胞的增殖,在体内抑制肿瘤的发展。

2.1 Eag 类家族在肿瘤细胞中的表达

Eag 属于电压依赖性钾离子通道,Eag1 在正常细胞中有严格的周期控制。正常情况下只存在于血脑屏障以外有限的细胞群中,但这种有限的表达对

收稿日期:2005-12-29

作者简介:王冬艳,女,硕士,研究方向:肿瘤免疫药理,E-mail:

wdy0514@126.com

*通讯作者:张洪泉,男,教授,博士生导师,研究方向:抗炎免疫药理

Tel:0514-7978877

肿瘤细胞不再有效,大多数上皮细胞肿瘤的细胞膜上有大量的 *Eag1* 表达。*Eag1* 转染的细胞生长不受限制,也失去接触抑制和因子依赖。体外实验也证实这种通道不受细胞周期控制,而它的过量表达能改变细胞增殖。Farias 等^[1]研究表明,*Eag* 的表达与否及活性大小对癌细胞的增殖非常重要,并证实了 *Eag* 是宫颈癌的标记,认为其将成为潜在的宫颈癌细胞膜上的治疗靶点。

HERG(human ether-a-go-go related gene)属于电压依赖钾离子通道的 *Eag* 家族。HERG 对肿瘤细胞生物学的作用包括:控制细胞增殖,特别是白血病细胞;调节肿瘤细胞的入侵,支持整合素家族受体作用,通过调节肿瘤血管生成因子分泌控制肿瘤细胞新生血管。因此,HERG 被认为是肿瘤的诊断和预防因子。人们发现,HERG 在不同组织源性的肿瘤细胞中均有表达,但在肿瘤细胞起源的相关正常组织细胞中缺乏表达。研究发现^[2],神经细胞瘤细胞因缺氧使细胞活性显著下降,与此相应的改变是电压依赖的 HERG 活性也降低。HERG 家族的钾离子通道对于结肠癌细胞的侵袭也非常重要,而且 HERG1 蛋白的数量与癌细胞的表型直接相关,在未分化癌细胞中表达最高,而在正常结肠粘膜和腺瘤中没有表达^[3]。

2.2 Shaker 类钾离子通道蛋白在肿瘤组织的表达

此类钾离子通道蛋白属于 *Kv1* ~ *9* 亚家族,一些 *Kv* 通道特别是 *Kv1* 和 *Kv2* 参与前列腺癌、直肠癌、肺癌和乳腺癌的细胞增殖。电压依赖的 *Kv1.3* 和 *Kv1.5* 在人神经胶质瘤中有表达,其中 *Kv1.5* 的表达与胶质瘤的瘤体恶性程度相关,而 *Kv1.3* 的相关性不明显^[4]。在口腔扁平上皮细胞癌中 *Kv3.4* 的 mRNA 表达增加,封闭 *Kv3.4* 通道可抑制口腔扁平细胞癌的增生^[5]。

2.3 钙离子活化的钾离子通道在肿瘤中的表达

钙离子活化的钾离子通道(*IK*)常指电压依赖的大电导的钙离子活化的钾离子通道(*BK*),是唯一将细胞内化学信号和电信号偶合的离子通道,对神经胶质瘤进行活组织检查发现 *BK* 呈高表达,并且表达水平与恶性程度相关,在体内增强其表达能促进肿瘤细胞的生长^[6]。人乳腺癌细胞也表达 *BK*,*G₁* 末期比 *G₁* 前期 *BK* 的通道密度高,这与增加的 *BK* mRNA 相平行。实验证实,大电导钾离子通道是乳腺癌细胞上 $17\text{-}\beta\text{-雌二醇}(E_2)$ 的分子靶点, E_2 通过大电导钾离子通道而不依赖雌激素受体调节乳腺癌细胞

的增殖^[7]。

2.4 内向整流钾通道在肿瘤细胞的表达

在研究神经纤维瘤、垂体肿瘤等瘤细胞的膜电位时,记录到一种新型的内向整流的钾离子电流。研究发现^[8],乳腺癌细胞中有 G-蛋白偶联的内向整流的钾离子通道(*GIRK1*)表达,近 40% 的原发乳腺癌患者的样本组织中有编码 *GIRK1* 的 mRNA 表达。在 72 例非小细胞肺癌患者中,用 RT-PCR 量化 *GIRK1* 与临床病理和预后关系的研究中发现,有 69% 的患者呈高表达,且 *GIRK1* 的表达与淋巴转移和分级有关,*GIRK1* 高表达的患者机体状态及预后比低表达的患者差^[9]。

2.5 其他钾离子通道在肿瘤细胞的表达

如 ATP 敏感的钾离子通道在胰岛细胞瘤、成神经管细胞瘤、乳腺癌 MCF-7 细胞中有表达。淋巴结内皮细胞上的 ATP 敏感钾离子通道对其在生理和病理生理条件下的转运起关键作用^[10]。

3 钾离子通道阻断剂在肿瘤治疗中的应用概况

通常钾离子通道阻断剂有两种,一是多肽类动物毒素,如 dencchrotoxin(*DTX*)、蜜蜂神经毒素(*apamin*)、北非蝎毒素(*charybdotoxin*, *CTX*)等;人工合成的钾离子通道阻断剂,如 4-氨基吡啶、四乙胺、格列本脲、奎宁、他莫昔芬等带有正电荷的化合物,这些化合物均对肿瘤细胞有一定的细胞毒作用。

3.1 钾离子通道阻断剂与肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡参与肿瘤的病理形成,也是肿瘤治疗的靶点之一,钾离子通道所致的肿瘤细胞凋亡可能由于钾离子通道导致胞外钙内流引起。钾离子通道可通过影响细胞膜电位,导致胞外钙进入细胞内,从而影响细胞信号转导通路,从而对肿瘤细胞的发生、发展有重要作用。

促进细胞皱缩、诱导 DNA 裂解和激活死亡相关酶均需消耗细胞内的钾离子,而这些都是细胞凋亡的特征。HERG 是编码钾离子 *Eag* 的相关基因,是确立和维持肿瘤生长的最重要基因之一。HERG 在许多肿瘤细胞系中呈高或错误表达。特别是在白血病细胞中。研究表明,HERG 编码的钾离子通道是肿瘤细胞凋亡和增殖的调节者,能显著促进多种肿瘤细胞凋亡,也是肿瘤治疗新的靶点依据之一。钾离子通道阻断剂地喹氯铵、胺碘酮、格列本脲对前列腺癌的 4 种细胞系均有生长抑制作用,且有剂量依赖关系,分别用地喹氯铵($0.5\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$), $0.9\text{ mmol}\cdot$

L^{-1})、胺碘酮 ($5 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, $7.3 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$) 及格列本脲 ($50 \text{ mg} \cdot L^{-1}$, $0.1 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$) 作用于前列腺癌细胞, 在 4 h 内发生凋亡^[11]。

4-氨基吡啶是钾离子通道阻断剂, 它能诱导 HepG2 人肝癌细胞凋亡, 能剂量依赖性地减少 HepG2 细胞的生长, 并证实在 HepG2 细胞中 4-氨基吡啶诱导的凋亡是由于钙离子内流引起的, 而且在诱导肝细胞凋亡的机制中有钾离子通道的参与^[12]。

3.2 钾离子通道阻断剂在肿瘤化疗中的作用

根据许多钾离子通道在某些肿瘤中的特异性表达的特点, 人们可以把此通道作为靶点, 筛选出此通道的特异性阻断剂, 从而找到治疗肿瘤的特异性药物。由于钾离子通道阻断剂可以引起肿瘤细胞的凋亡, 并具有抑制肿瘤生长的作用, 因此认为钾离子通道阻断剂可以作为肿瘤化疗的生化调节剂。钾离子通道阻断剂可通过使肿瘤细胞肿胀而抑制细胞增殖, 据 Kohler 等^[13]报道, 钾离子通道在肿瘤血管形成的机制中起关键作用, 钾离子通道阻断剂可能通过抑制肿瘤血管形成而抑制肿瘤细胞增殖。

红霉素是 HERG 通道阻断剂, 可以抑制许多肿瘤细胞的增殖, 尤其对结肠癌细胞的作用最强, 红霉素在体外与长春新碱、紫杉醇等联合应用具有协同作用。有研究表明^[14], HERG 表达水平和对长春新碱、羟基喜树碱的化学敏感性与红霉素有关, 红霉素为化疗的调节剂, 这些表明 HERG 可以作为分子标记及癌症个体化治疗的靶点。钾离子对乳腺癌细胞的增殖非常重要, 也已经证明他莫昔芬和钾离子阻断剂对乳腺癌有治疗作用^[15]。研究表明^[16], IK 对一些胰腺癌细胞增殖起关键作用, 封闭 IK 通道对一些 IK 表达上调的胰腺癌病人是有效的治疗选择。

4 结语

随着分子生物学研究的发展及对肿瘤发生发展过程不断深入了解, 药物对肿瘤细胞作用的分子机制得以进一步阐明, 可提供的抗肿瘤药物的分子靶点也与日俱增。当前用于抗肿瘤药物筛选的靶点包括细胞周期调控、信号转导、细胞死亡通路、耐药性、侵袭转移、血管生成, 以及肿瘤抗原等方面, 抗肿瘤药物的研究趋势也向着药物来源的多样化和药物靶点的多样化发展。

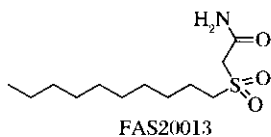
细胞的增殖和凋亡是维持正常组织平衡的两部分, 肿瘤生长的基本特征是细胞失控增殖, 基础研究已经表明, 肿瘤细胞上有多种不同的钾离子通道, 这

些钾离子通道对调节肿瘤细胞的增殖和凋亡起重要作用, 钾离子通道存在于多种细胞中, 是细胞膜电位的重要决定因子, 通过控制钾离子通道的开放与关闭从而改变膜电位, 引起钙离子等信号转导通路的改变; 另外, 一些钾离子通道在某些肿瘤细胞膜上有特异性高表达, 从而成为抗肿瘤作用的新靶点的依据, 但钾离子通道涉及的生理功能广泛, 其阻断剂用于肿瘤治疗的相关副作用还有待研究, 因此, 钾离子通道作为肿瘤治疗的新靶点值得进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Farias LM, Ocana DB, Diaz L, et al. Ether a go-go potassium channels as human cervical cancer markers[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(19): 6996-7001.
- [2] Fontana L, D'Amico M, Crociani O, et al. Long-term modulation of HERG channel gating in hypoxia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 286(5): 857-862.
- [3] Lastraioli E, Guasti L, Crociani O, et al. Herg1 gene and HERG1 protein are overexpressed in colorectal cancers and regulate cell invasion of tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(2): 606-611.
- [4] Preussat K, Beetz C, Schrey M, et al. Expression of voltage-gated potassium channels Kv1.3 and Kv1.5 in human gliomas[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 346(1/2): 33-36.
- [5] Chang KW, Yuan TC, Fang KP, et al. The increase of voltage-gated potassium channel Kv3.4 mRNA expression in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oral Pathol Med*, 2003, 32(10): 606-611.
- [6] Weaver AK, Liu X, Sontheimer H. Role for calcium-activated potassium channels (BK) in growth control of human malignant glioma cells[J]. *Neurosci Res*, 2004, 78(2): 224-234.
- [7] Coiret G, Matifat F, Hague F, et al. 17-Beta-estradiol activates maxi-K channels through a non-genomic pathway in human breast cancer cells[J]. *FEBS Lett*, 2005, 579(14): 2995-3000.
- [8] Plummer HK, Yu Q, Cakir Y, et al. Expression of inwardly rectifying potassium channels (GIRKs) and beta-adrenergic regulation of breast cancer cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2004, 4(1): 93.
- [9] Takanami I, Inoue Y, Gika M. G-protein inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK 1) gene expression correlates with tumor progression in non-small cell lung cancer[J]. *BMC Cancer*, 2004, 4: 79.
- [10] Ohhashi T, Mizuno R, Ikomi F, et al. Current topics of physiology and pharmacology in the lymphatic system[J]. *Pharmacol Ther*, 2005, 105(2): 165-188.
- [11] Mansoor A, Naseema H. Expression and activity of potassium ion channels in human prostate cancer[J]. *Cancer Lett*, 2002, 186(1): 99-105.
- [12] Kim JA, Kang YS, Jung MW, et al. Ca^{2+} influx mediates apoptosis induced by 4-aminopyridine, a K^+ channel blocker, in HepG2 human hepatoblastoma cells[J]. *Pharmacology*, 2000, 60(2): 74-81.

病临床治疗的两大难题,即多重耐药问题和治疗时间长(≥ 6 个月)的问题。



3 结语

综上所述,近年来,脂肪酸缩合酶 FabH 靶标的识别和验证,为新型抗菌药物的研制和开发奠定了基础。发现了一些有潜力发展成为新型抗菌药物的 FabH 抑制剂。但是,必须看到, FabH 抑制剂的研究还处于起步阶段。到目前为止,还没有脂肪酸合成酶抑制剂作为抗菌药物上市。因此,寻找化学结构新颖、特异性强、低毒高效的抗菌新药 FabH 抑制剂,仍然是药物工作者长期而重要的研究领域。

参 考 文 献

- [1] Payne DJ, Warren PV, Holmes DJ, et al. Bacterial fatty-acid biosynthesis: a genomics-driven target for antibacterial drug discovery[J]. *Drug Discov Develop*, 2001, 4(10): 537-544.
- [2] Heath RJ, White SW, Rock CO. Lipid biosynthesis as a target for antibacterial agents[J]. *Prog Lipid Res*, 2001, 40: 467-497.
- [3] Raman K, Rajagopalan P, Chandra N. Flux balance analysis of mycolic acid pathway: targets for anti-tubercular drugs[J]. *PLoS Comput Biol*, 2005, 1(5): 349-358.
- [4] Takayama K, Wang C, Besra GS. Pathway to synthesis and processing of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2005, 18(1): 81-101.
- [5] Heath RJ, Rock CO. Regulation of fatty acid elongation and initiation by acyl-acyl carrier protein in *Escherichia coli*[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(4): 1833-1836.
- [6] Khandekar SS, Gentry DR, Van Aller GS, et al. Identification, substrate specificity, and inhibition of the *Streptococcus pneumoniae* beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH)[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(32): 30024-30030.
- [7] Revill WP, Bibb MJ, Scheu AK. Beta-ketoacyl acyl carrier protein synthase III (FabH) is essential for fatty acid biosynthesis in *Streptomyces coelicolor* A32[J]. *J Bacteriol*, 2001, 183: 3526-3530.

- [8] Musayev F, Sachdeva S, Scarsdale JN, et al. Crystal structure of a substrate complex of *Mycobacterium tuberculosis* β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) with lauroyl-coenzyme A[J]. *J Mol Biol*, 2005, 346: 1313-1321.
- [9] Qiu X, Choudhry AE, Janson CA, et al. Crystal structure and substrate specificity of the beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthase III (FabH) from *Staphylococcus aureus*[J]. *Protein Sci*, 2005, 14(8): 2087-2094.
- [10] Nie Z, Perretta C, Lu J, et al. Structure-based design, synthesis, and study of potent inhibitors of β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase III as potential antimicrobial agents[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(5): 1596-1609.
- [11] Kremer L, Douglas JD, Baulard AR, et al. Thiolactomycin and related analogues as novel anti-mycobacterial agents targeting KasA and KasB condensing enzymes in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(22): 16857-16864.
- [12] Price AC, Choi KH, Heath RJ, et al. Inhibition of β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase by thiolactomycin and cerulenin[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(9): 6551-6559.
- [13] Jones SM, Urch JE, Kaiser M, et al. Analogues of thiolactomycin as potential antimalarial agents[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(19): 5932-5941.
- [14] He X, Reeve M, Desai UR, et al. 1,2-Dithiole-3-ones as potent inhibitors of the bacterial 3-ketoacyl acyl carrier protein synthase III (FabH)[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48(8): 3093-3102.
- [15] Kuhajda FP, Pizer ES, Li JN, et al. Synthesis and antitumor activity of an inhibitors of fatty acid synthase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 3450-3454.
- [16] Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, et al. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors[J]. *Science*, 2000, 288: 2379-2381.
- [17] Moche M, Schneider G, Edwards P, et al. Structure of the complex between the antibiotic cerulenin and its target, beta-ketoacyl-acyl carrier protein synthase[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 6031-6034.
- [18] Daines RA, Pendrak I, Sham K, et al. First X-ray cocrystal structure of a bacterial FabH condensing enzyme and a small molecule inhibitor achieved using rational design and homology modeling[J]. *J Med Chem*, 2003, 46: 5-8.
- [19] Jones PB, Parrish NM, Houston TA, et al. A new class of antituberculosis agent[J]. *J Med Chem*, 2000, 43(17): 3304-3314.

(上接第248页)

- [13] Kohler R, Degenhardt C, Kuhn M, et al. Expression and function of endothelial Ca^{2+} -activated K^+ channels in human mesenteric artery: a single-cell reverse transcriptase-polymerase chain reaction and electrophysiological study *in situ*[J]. *Circ Res*, 2000, 87: 496-503.
- [14] Chen SZ, Jiang M, Zhen YS. HERG K^+ channel expression-related chemosensitivity in cancer cells and its modulation by erythromycin

[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 56(2): 212-220.

- [15] Abdul M, Santo A, Hoosein N. Activity of potassium channel-blockers in breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(4): 3347-3351.
- [16] Jager H, Dreker T, Buck A, et al. Blockage of intermediate-conductance Ca^{2+} -activated K^+ channels inhibit human pancreatic cancer cell growth *in vitro*[J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 65(3): 630-638.