 DOI: https://doi.org/10.26549/yzlcyxzz.v3i6.5825

# The Tetra-Transmembrane Protein Superfamily CD82, CD151 and Malignant Tumor

**Yang Zhang　Xinxiang Lv***

The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 1010050, China

**Abstract**

The tetra-transmembrane protein superfamily (TM4SF) is a kind of low molecular weight cell membrane glycoproteins that can connect proteins across the membrane, promote intercellular and intracellular signal transduction, and participate in the cellular recognition and infection of some viruses. They are widely expressed in skin, prostate, endometrium and alveolar cells and other human tissues and cells. CD82 and CD151 are important members of their families. TM4SF can form complex complexes with other proteins on the surface of tissue cells, which further affect a variety of biological functions of tissue cells. In many studies, it has been found that CD151 and CD82 are related to the invasion, metastasis and metastasis inhibition of cancer cells, and the related mechanisms in skin malignant tumors are also gradually found. The study of the relationship between CD151, CD82 and malignant tumor is helpful to clarify the mechanism of invasion and metastasis of malignant tumor, to detect and determine the markers of early diagnosis of malignant tumor, to reasonably estimate the ability of tumor invasion and metastasis, to formulate a perfect clinical treatment plan, and how to carry out gene therapy for tumor metastasis.

**Keywords**

CD82; CD151; tetra-transmembrane protein superfamily; malignant tumor; malignant tumors of skin

# 四跨膜蛋白超家族 CD82、CD151 与恶性肿瘤

张阳　吕新翔 *

内蒙古医科大学附属医院，中国 · 内蒙古 呼和浩特 1010050

**摘　要**

四跨膜蛋白超家族（TM4SF）是一类能跨膜连接蛋白，促进细胞间及细胞内信号转导，参与某些病毒的细胞识别和浸染的低分子量细胞膜糖蛋白，其广泛表达于皮肤、前列腺、子宫内膜及肺泡细胞等人体多种组织细胞中。其中，CD82 与 CD151 是其家族的重要成员。TM4SF 可与组织细胞表面其他蛋白形成复杂的复合物，进一步影响组织细胞的多种生物学功能。在许多研究中发现CD151、CD82与癌细胞的侵袭和转移以及转移抑制等作用有关，在皮肤恶性肿瘤中相关作用机制也在被逐渐发现。研究 CD151、CD82 与恶性肿瘤的关系，有助于明确恶性肿瘤的侵袭和转移机制，并对检测及确定恶性肿瘤早期诊断的标志物、合理估计肿瘤的侵袭及转移能力，制定完善的临床治疗计划，如何对肿瘤转移进行基因治疗等有重大意义。

**关键词**

CD82；CD151；四跨膜蛋白超家族；恶性肿瘤；皮肤恶性肿瘤

## 1 引言

恶性肿瘤是一种因细胞生长增殖机制失衡而引起的疾病，对恶性肿瘤的研究是当今医学研究的热门课题，但现代医学对恶性肿瘤的转移及侵袭发生机制并未完全明确，对于恶性肿瘤的各种诊断及治疗也不尽如人意。虽然恶性肿瘤的治愈率近年来有很大地提高，但仍有大量患者存活时间不长、死亡率较高。为进一步提高肿瘤患者的治愈率，降低死亡率，研究恶性肿瘤的转移及侵袭机制是非常有必要的。四跨膜蛋白超家族（TM4SF）可通过跨膜连接蛋白，促进细胞间及细胞内信号转导，从而影响恶性肿瘤细胞的黏附、分化、迁移及侵袭[1]。四跨膜蛋白超家族( TM4SF )是一类广泛表达于皮肤、前列腺、子宫内膜及肺泡细胞等人体多种组织中的细胞膜糖蛋白。由于其分子量较低、在细胞膜上可伸出的长度较短，经常使其可以逃避早期的诊断检查，这也使四跨膜蛋白超家族（TM4SF）中相关蛋白未被用于恶性肿瘤的诊断及治疗[2]。

随着现如今分子生物技术的成熟，人们发现越来越多的

【作者简介】张阳（1989-），男，汉族，内蒙古医科大学附属医院，在读研究生，通讯邮箱：493185084@qq.com。
吕新翔（1964-），女，内蒙古医科大学附属医院皮肤科主任，研究生导师，通讯邮箱：lxx_08@126.com。

 DOI: https://doi.org/10.26549/yzlcyxzz.v3i6.5825

研究结果可以表明 TM4SF 与恶性肿瘤的转移及侵袭关系密切。CD82 与 CD151 同属四跨膜蛋白超家族，其在跨膜连接蛋白、促进细胞间及细胞内信号转导、参与细胞间识别等生物学功能中发挥了重要的作用。

## 2 四跨膜蛋白超家族（TM4SF）概述

四跨膜蛋白超家族（TM4SF）是一类低分子量跨膜蛋白家族，有四个跨膜结构域蛋白。人类基因组中有 33 个四肽基因，其中一些家族成员表现出广泛的组织分布（如 CD82 和 CD151），而其他成员仅限于特定组织（如 TSPAN20/21（uroplakin Ib/Ia），TSPAN22（RDS），and TSPAN23（Rom1））[3]。许多学者认为，四跨膜蛋白超家族（TM4SF）的主要生物化学功能可帮助在血浆及细胞膜上整合形成专门的分子聚集门，研究人员将其称为含四跨膜蛋白的微区。TM4SF 通过固定在细胞膜上的微区域控制着细胞的增殖和移动，TM4SF 的表达及与其相关联的伴侣因子的异常调节与恶性肿瘤的细胞黏附、运动、侵袭和增殖等生物学行为均密切相关。TM4SF 是细胞与细胞之间负责相互连接与识别的跨膜蛋白，在细胞之间的信号传导中均需要其发挥作用，是细胞之间信息传导的关键连接体 [4]。在肿瘤细胞侵袭的过程中，其家族分子蛋白的高度表达可使部分细胞相互识别及粘附的作用减弱，进而造成肿瘤细胞脱离原组织并转移到远处器官中。例如，CD151 基因在敲除大鼠模型的肺转移灶中转移活性会显著降低；CD82 基因在配对的人卵巢原发癌和转移性癌组织免疫组化实验中，人卵巢原发癌的 CD82 表达率会更高 [5]。目前，四跨膜蛋白家族成员与恶性肿瘤侵袭及转移机制还需进一步研究。

## 3 CD82 概述

CD82 已被证明能促进同型细胞间的粘附，这是其抑制癌症侵袭和转移的部分原因，CD82 也是四跨膜蛋白超家族（TM4SF）中较早发现的抑癌基因，定位于人类染色体 11p11.2[6]。CD82 具有 TM1、TM2、TM3 与 TM44 个疏水域构成的跨膜区。在其 4 个疏水域构成的跨膜区之间分别有 2 个膜外分子结构（EO、ET），Li 等 [7] 发现在 CD82 中的 ET 区有 3 个位点可结合分子蛋白，这些位点广泛存在于人体各种组织中的细胞膜表面，CD82 可通过启动子区域在 −922~−846 之间对 nm23−H1 建立反应从而产生肿瘤抑制作用。在恶性肿瘤侵袭及转移的过程中 CD82 缺失可能是由于在肿瘤细胞中产生了转录调节和翻译后修饰的变化。例如，可以通过重组特定富含跨膜蛋白的网络来抑制细胞的运动，促进 CD82 与各种受体和细胞质信号分子的结合，调节质膜中的横向串扰。CD82 可以与表皮生长因子受体结合，调节其泛素化过程，从而抑制硫酸肝素蛋白多糖与配体结合型表皮生长因子受体的联系。CD82 还可以通过启动子中的共同结合序列被 p53 激活，这两个蛋白的表达缺失是导致患者生存不长的主要因素 [8]。

## 4 CD82 与恶性肿瘤的关系

许多研究发现，在关于胰腺癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌及胃癌等的恶性肿瘤实验中均证实 CD82 与恶性肿瘤细胞的迁徙及转移作用呈负相关。Armacki 等 [9] 在对正常小鼠及表达胰腺导管腺癌小鼠的对照研究中发现，比较肿瘤组织和非肿瘤组织中 CD82 的表达水平，非胰腺导管腺组织中 CD82 的表达率更高。YouJ 等 [10] 在采用 qRT−PCR 方法检测 CD82 在高转移及低转移的大细胞肺癌细胞株 L9981/NL9980 中的表达，在 L9981 或 NL9980 细胞中过表达或敲除 CD82 后，通过伤口愈合实验检测 CD82 的肿瘤转移抑制功能，发现 CD82 对大细胞肺癌的肿瘤细胞侵袭力有抑制作用。Youshihama 等 [11] 在关于卵巢癌及前列腺癌的实验研究中发现 CD82 可通过降低癌细胞与血管的黏附方式，从而抑制肿瘤的转移及侵袭能力。ZhangQ 等 [12] 在对胃癌细胞转移潜能的调节作用及其机制的研究中发现 CD82 可以通过下调胃癌细胞 miR−362−3p 表达率从而减少胃癌细胞的迁徙及转移，以上研究均说明了 CD82 基因具有直接地抑制肿瘤转移的作用。

## 5 CD151 概述

CDl51 是第一个被发现与癌症侵袭、进展及转移密切相关的四跨膜蛋白（tetraspanins，TM4SF）。Hasegawa 等 [13] 在人类 T 淋巴细胞白血病（SF−HT）中分离出 SFA−1（SF−HT−activatedgene−1）cDNA，并发现其属于四跨膜蛋白超家族成员之一，后来将该蛋白命名为 CD151。CDl51 被发现于人类染色体 1lpl5.5，分子量 28kDa，CD151 是层粘连蛋白结合整合素的支架蛋白，在细胞与基底膜的稳定相互作用中起着重要作用。CDl51 蛋白包含 4 个疏水跨膜结构域，其中包括 2 个胞外环：ECl 小环和 EC2 大环，1 个胞内环：2 个 N 基末端组成，N 基末端和 C 基末端均位于细胞质内。胞外的

 DOI: https://doi.org/10.26549/yzlcyxzz.v3i6.5825

EC2 可与多种整合素及多种分子伴侣相互结合形成复合体，氨基末端可与其他四跨膜蛋白（TM4SF）成员相互连接形成四跨膜蛋白网络，氨基末端可结合细胞内的信号分子，通过拮抗细胞增殖、EMT 和 RGD 结合整合素信号通路来抑制癌细胞的转移和侵袭 [14]。CD151 在许多细胞中表达广泛，主要分布于机体的上皮细胞、内皮细胞、肌细胞、巨核细胞以及血小板等。CD151 可通过对血管生成分子一氧化氮（NO）、血管细胞黏附分子 −1（VCAM−1）和血管内皮生长因子（VEGF）的影响促进血管生成，从而影响肿瘤细胞的侵袭及转移 [15]。

## 6 CD151 与恶性肿瘤

研究证实 CD151 在多种人类肿瘤中表达水平显著高于正常组织，且与肿瘤的预后密切相关。LiuKang 等 [16] 发现 CD151 的高表达与非小细胞肺癌及肺腺癌的恶性程度呈正相关，并且可以影响非小细胞肺癌及肺腺癌患者的总生存率，在研究中揭示了 CD151 过表达时患者的总生存率较对照组均降低。HaSY 等 [17] 通过研究 CD151 与 119 例胃癌患者的关系中发现，CD151 在胃癌中呈高表达，且与较高的 pN 分期显著相关。与 CD151 阴性胃癌相比，CD151 阳性胃癌患者总体（p=0.003）和无瘤生存期（p=0.001）更短，CD151 过表达是影响总生存率的独立预后因素。Suzuki 等 [18] 发现 CD151 在食管鳞癌中阳性表达率较高，且与肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处转移、淋巴浸润及 Ki−67 标记指数均呈正相关。CD151 阳性表达者的 5 年生存率显著低于 CD151 阴性表达者，且 CD151 阳性表达是影响生存率的独立因素。VossMA 等 [19] 对 156 例预后不良的子宫内膜癌进行免疫组化试验后发现 CD151 高表达提示子宫内膜癌的恶性程度较高，且 5 年生存率较预后良好的子宫内膜癌患者均降低。在对 136 例肝癌、癌旁组织以及 40 例正常肝组织应用 PCR 技术检测时 Ke 等 [20] 发现 CD151 在肝癌组织中的表达明显高于癌旁与正常肝组织，并通过组织芯片实验技术证实 CD151 过表达可作为肝癌预后不良的独立因素。Lan 等 [21] 在对 135 例舌鳞状细胞癌患者癌组织进行免疫组织与化学技术及 RT−PCR 的实验中发现其中有 92 例存在 CD151 明显增高，并且 CD151 过度表达患者的 5 年生存率较低表达的患者明显降低。以上研究均说明了 CD151 基因具有促进肿瘤侵袭与转移的作用。

## 7 CD82、CD151 与皮肤恶性肿瘤

一些研究也证实了四跨膜蛋白超家族 CD82、CD151 与皮肤恶性肿瘤的侵袭、转移及转移抑制等功能密切相关。YunTang 等 [22] 研究了 CD82 在不同阶段的大量黑素细胞病变中的表达水平（包括 38 例普通获得性痣、78 例发育不良痣、274 例原发性黑色素瘤和 166 例转移性黑色素瘤样本），发现 CD82 的表达在黑色素瘤进展过程中明显降低。CD82 在原发性黑色素瘤中的表达明显低于发育不良痣（$P=1.8\times10^{-4}$），在转移性黑色素瘤中的表达比原发性黑色素瘤进一步降低（$P=9.4\times10^{-15}$）。PuZhang 等 [23] 发现 CD82 可通过诱导其下游靶点 U2AF2 泛素化来抑制 U2AF2 活性，从而抑制黑色素瘤的转移及侵袭。OnderBozdogan 等 [24] 对 96 例基底细胞癌和 10 例正常皮肤标本进行免疫组化研究，发现 CD82 在基底细胞癌中表达明显降低，且形态侵袭性基底细胞癌胞浆 CD82 表达评分明显低于非侵袭性基底细胞癌。NormanSachs 等 [25] 在对表皮特异性 CD151 基因敲除小鼠进行了化学诱导的皮肤癌的致癌实验，发现缺乏表皮 CD151 的小鼠比野生型小鼠发生皮肤恶性肿瘤的概率更少。QinglinLi 等 [26] 在对小鼠皮肤化学诱导产生癌变的过程中发现，CD151 缩短了肿瘤延迟时间，增加了恶性鳞状细胞癌( SCC )的发病率、多发性、大小和进展，同时支持肿瘤启动期间的细胞存活和促进阶段的细胞增殖。SeemaKumari 等 [27] 发现 CD151 通过棕榈酰化与 α3β1 和 α6β4 整合素相互作用从而在人皮肤鳞状细胞癌（SCC）的不同阶段发挥作用，包括促进转移级联和原发肿瘤生长，以达到增加人皮肤鳞状细胞癌（SCC）新生癌变和肿瘤转移的效果。以上研究结果均说明在皮肤恶性肿瘤的发生机制中，CD82 的低表达及 CD151 的高表达与皮肤恶性肿瘤的侵袭性和转移性呈正相关。

## 8 结论

目前，已明确恶性肿瘤与四跨膜蛋白超家族（TM4SF）中的 CD82 及 CD151 关系十分密切。因此，检测及确定恶性肿瘤早期诊断的标志物和能与恶性肿瘤侵袭、转移相关的指标对临床诊断及治疗具有重大的意义。可通过在皮肤恶性肿瘤侵袭、转移的多个步骤中，找到特异的作用途径或作用机制，并且从中进行阻断，从而有效地控制皮肤恶性肿瘤如 BCC、SCC、黑色素瘤等的侵袭及转移。如何利用 CD151 及 CD82

在皮肤恶性肿瘤中的表达情况，合理估计肿瘤的侵袭及转移能力，制定完善的临床治疗计划，如何对肿瘤转移进行基因治疗等，都有待于进一步的研究，对于皮肤恶性肿瘤的研究结果也可启示其他恶性肿瘤诊断与治疗的新思路。四跨膜蛋白超家族（TM4SF）中的 CD82 及 CD151 有望为进一步提高恶性肿瘤的治疗效果提供新的线索，可能为未来的癌症研究提供更广阔的空间。

## 参考文献


[1] Zhu Lin−jing,Lai Chong,[Function of TM4SF−integrins complexes in regulating cancer metastasis][J].Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2009(38):208−14.

[2] Wang Yan,Wang Mengqiang,Wang Baojie et al. A preliminary attempt to explore the potential functions of a tetraspanin gene (MmTSPAN) in the innate immunity of hard clam Meretrix meretrix: Sequence features and expression profiles[J].Fish Shellfish Immunol., 2019(88):135−141.

[3] Mazzocca Antonio,Carloni Vinicio,Sciammetta Silvia et al. Expression of transmembrane 4 superfamily (TM4SF) proteins and their role in hepatic stellate cell motility and wound healing migration[J].J. Hepatol., 2002(37):322−30.

[4] Chen Zhouxun,Gu Suchen,Trojanowicz Bogusz et al. Down−regulation of TM4SF is associated with the metastatic potential of gastric carcinoma TM4SF members in gastric carcinoma[J].World J Surg Oncol, 2011(09):43.

[5] Yu Lan,Mao Xu,Jiao Yunjie,et al. [Expression of vasohibin−1, MACC1 and KA11 proteins in serous ovarian cancer and their clinical significance][J].Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2019(44):1344−1352.

[6] Wang Xiaodan,Zhong Weiliang,Bu Jingya et al. Exosomal protein CD82 as a diagnostic biomarker for precision medicine for breast cancer[J].Mol. Carcinog., 2019(58):674−685.

[7] Li Jun,Xu Jiawen,Li Luhan et al. MGAT3−mediated glycosylation of tetraspanin CD82 at asparagine 157 suppresses ovarian cancer metastasis by inhibiting the integrin signaling pathway[J]. Theranostics, 2020(10):6467−6482.

[8] Prabhu Venugopal Vinod,Devaraj S Niranjali,KAI1/CD82, Metastasis Suppressor Gene as a Therapeutic Target for Non−Small−Cell Lung Carcinoma[J].J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., 2017(36):269−275.

[9] Armacki Milena,Polaschek Sandra,Waldenmaier Mareike et al. Protein Kinase D1, Reduced in Human Pancreatic Tumors, Increases Secretion of Small Extracellular Vesicles From Cancer Cells That Promote Metastasis to Lung in Mice[J].Gastroenterology, 2020, undefined: undefined.

[10] You Jiacong,Chang Rui,Liu Bin et al. Nm23−H1 was involved in regulation of KAI1 expression in high−metastatic lung cancer cells L9981[J].J Thorac Dis, 2016(08):1217.

[11] Yoshihama Naoya,Yamaguchi Koujiro,Chigita Satomi et al. A Novel Function of CD82/KAI1 in Sialyl Lewis Antigen−Mediated Adhesion of Cancer Cells: Evidence for an Anti−Metastasis Effect by Down−Regulation of Sialyl Lewis Antigens[J].PLoS ONE, 2015(10):e0124743.

[12] Zhang Qing−Hui,Yao Yong−Liang,Wu Xiao−Yang et al. Anti−miR−362−3p Inhibits Migration and Invasion of Human Gastric Cancer Cells by Its Target CD82[J].Dig. Dis. Sci., 2015(60):1967−76.

[13] Hasegawa Masakazu,Furuya Mitsuko,Kasuya Yoshitoshi et al. CD151 dynamics in carcinoma−stroma interaction: integrin expression, adhesion strength and proteolytic activity[J].Lab. Invest., 2007(87):882.

[14] Han Rongbo,Hensley Patrick J,Li Jieming et al. Integrin−associated CD151 is a suppressor of prostate cancer progression[J].Am J Transl Res, 2020(12):1428−1442.

[15] Tang Qing−Hui,Liu Zhao−Yu,Zuo Hou−Juan et al. Involvement of activation of C−met signaling pathway in CD151−induced HUVECs angiogenesis[J].J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci., 2015(35):35−41.

[16] Liu Kang,Kang Min,Li Jixi et al. Prognostic value of the mRNA expression of members of the HSP90 family in non−small cell lung cancer[J].Exp Ther Med, 2019(17):2657−2665.

[17] Ha Sang Yun,Do In−Gu,Lee Jeeyun et al. CD151 overexpression is associated with poor prognosis in patients with pT3 gastric cancer[J]. Ann. Surg. Oncol., 2014(21):1099.

[18] Suzuki Shigemasa,Miyazaki Tatsuya,Tanaka Naritaka et al. Prognostic significance of CD151 expression in esophageal squamous cell carcinoma with aggressive cell proliferation and invasiveness[J]. Ann. Surg. Oncol., 2011(18):888−893.

[19] Voss M A,Gordon N,Maloney S et al. Tetraspanin CD151 is a novel prognostic marker in poor outcome endometrial cancer[J].Br. J. Cancer, 2011(104):1611−1618.

[20] Ke Ai−Wu,Zhang Peng−Fei,Shen Ying−Hao et al. Generation and characterization of a tetraspanin CD151/integrin α6β1−binding domain competitively binding monoclonal antibody for inhibition of tumor progression in HCC[J].Oncotarget, 2016(07):6314−6322.

[21] Lan Rong−Fang,Liu Zheng−Xiang,Song Yu−E et al. [Effects of CD151 on migration of human tongue squamous carcinoma cell line Tca8113][J].Ai Zheng, 2005(24):262−267.

[22] Tang Yun,Cheng Yabin,Martinka Magdalena et al. Prognostic significance of KAI1/CD82 in human melanoma and its role in cell migration and invasion through the regulation of ING4[J]. Carcinogenesis, 2014(35):86−95.

[23] Zhang Pu,Feng Shan,Liu Gentao et al. CD82 suppresses CD44 alternative splicing−dependent melanoma metastasis by mediating U2AF2 ubiquitination and degradation[J].Oncogene, 2016(35):5056−5069.

[24] Bozdogan Onder,Yulug Isik G,Vargel Ibrahim et al. Differential expression patterns of metastasis suppressor proteins in basal cell carcinoma[J].Int. J. Dermatol., 2015(54):905−915.

[25] Sachs Norman,Secades Pablo,van Hulst Laura et al. Reduced susceptibility to two−stage skin carcinogenesis in mice with epidermis−specific deletion of CD151[J].J. Invest. Dermatol., 2014(134):221−228.

[26] Qinglin Li, Xiuwei H. Yang, Fenghui Xu et al. Tetraspanin CD151 plays a key role in skin squamous cell carcinoma[J]. Oncogene.2013(14):1772−1783.

[27] Kumari Seema,Devi Gayatri,Badana Anil et al. CD151−A Striking Marker for Cancer Therapy[J].Biomark Cancer, 2015(07):7−11.