

特约综述

Scrib 复合物和 Par 复合物——从细胞极性调控到肿瘤发生

朱明伟 辛天池 李琦 李明发*

(上海交通大学生命科学技术学院, 遗传发育与精神神经疾病教育部重点实验室, 上海 200240)

摘要 上皮细胞和组织发生癌变时, 通常会伴随细胞极性丧失和组织结构紊乱的现象。然而, 极性丧失对肿瘤发生的贡献却一直存在争论。随着控制上皮细胞顶-底极性分子机制的逐步揭示, 人们发现, 这一极性机制与肿瘤发生联系紧密。上皮细胞顶-底极性的确立主要依赖于顶膜区 Par 复合物与底侧膜区 Scrib 复合物之间的拮抗。当 Scrib 复合物活性下调或 Par 复合物活性上调时, 两复合物间的这种相互制约的平衡就会被打破, 从而导致肿瘤发生。本文主要综述 Scrib 复合物和 Par 复合物如何参与上皮细胞顶-底极性的建立, 以及两者间的互作与肿瘤发生的关系。

关键词 上皮细胞顶-底极性; Scrib 复合物; Par 复合物; 肿瘤发生

人类大多数的癌变起源于具有顶-底极性(apical-basal polarity)的上皮组织细胞。癌变通常会伴随细胞极性丧失和组织结构紊乱等表型^[1,2], 因此, 细胞极性丧失是癌症诊断的一个重要指标。然而, 对于癌变细胞极性如何丧失以及极性丧失与肿瘤恶化的因果关系这两个问题, 人们仍不清楚。过去, 细胞极性丧失通常被认为是过度增殖的细胞异常聚积的结果^[3], 但现在, 越来越多的证据表明: 细胞极性丧失导致肿瘤的发生并促进其恶化。在过去的 20 年中, 随着众多的细胞极性相关基因的分离与鉴定, 人们对控制细胞极性建立和维持的分子机制有了较好的理解, 这为回答细胞极性丧失在肿瘤形成中有何作用的问题提供了条件。在上皮细胞中, 顶-底极性的建立和维持是通过 Par3/Par6/aPKC (Par 复合物), CRUMBS/PALS1/PATJ (Crumbs 复合物)和 Scribble/Dlg/Lgl (Scrib 复合物)三种极性复合物之间的相互调节以及它们对细胞骨架和细胞间连接的调节来实现^[4-6]。其中, Scrib 复合物和 Par 复合物相互拮抗, 并且这种拮抗作用在上皮细胞沿顶底轴进行顶膜区和基底侧膜区功能划分中是必需的。近来研究还发现, 抑制 Scrib 复合物的功能或过度激活 Par 复合物会促进肿瘤的形成。在此, 我们主要综述 Scrib 和 Par 复合物通过相互拮抗调控上皮细胞极性建立的机制, 以及这种机制在肿瘤发生中的作用。

1 Scrib/Dlg/Lgl 和 Par3/Par6/aPKC 复合物

1.1 Scrib/Dlg/Lgl

Scrib (Scribble)、Dlg (Discs Large)和 Lgl (Lethal Giant Larvae)是一组在物种间高度保守的蛋白质。它们不仅是一类重要的细胞极性蛋白质, 而且还具有肿瘤抑制因子的功能, 因此为研究极性丧失在肿瘤发生中的作用提供了很好的平台^[7]。最初, *lgl* 和 *dlg* 是在筛选致使果蝇(*Drosophila*)成虫盘(imaginal discs, 一种幼虫上皮组织)发生癌性增生的基因突变中发现的^[8]。*lgl* 和 *dlg* 发生突变都会使果蝇幼虫成虫盘和脑叶组织发生癌性转化, 表现为组织过度增生, 上皮细胞顶-底极性丧失以及分化缺陷, 最终形成不规则形状的实体肿瘤组织^[9,10]。后来, 在筛选果蝇胚胎上皮细胞极性调节基因的过程中发现了 *scrib*, 与 *lgl* 和 *dlg* 类似, 其突变体幼虫成虫盘和脑组织也会形成肿瘤^[11]。所以, 在果蝇中, Scrib、Dlg 和 Lgl 又被称为癌性肿瘤抑制因子(neoplastic tumor suppressor)^[8]。进一步研究发现, 在 *scrib*, *dlg* 或 *lgl* 纯合突变体中阻断基因的母亲效应(maternal effects)导致果蝇胚胎不

国家自然科学基金(No.30871409, No.30800648)和上海市自然科学基金(No.10ZR1414700)资助

* 通讯作者。Tel: 021-34204918, Fax: 021-34205709, E-mail: mfli@sjtu.edu.cn

Table1 Par complex and Scrib complex proteins in *Drosophila*, *C.elegans* and mammals

	<i>Drosophila</i>	<i>C.elegans</i>	Mammals
Par complex	DmPar6	Par-6	Par6a/Par6A/TIP40 Par6β/Par6B Par6γ/Par6G
	Bazooka	Par-3	Par3α/Par3A/ASIP Par3β/Par3L
	DmaPKC	PKC-3	PKC1/nPKCι/PKCλ PKC2/ PKCζ
Scrib complex	Scrib	LET-413	Scrb1/hScrib
	Dlg	Dlg-1	Dlg1/hDlg/SAP97 Dlg2/Chapsyn-110/PSD-93 Dlg3/NE-Dlg/SAP102 Dlg4/PSD-95/SAP90
			Lgl1/Hugl1
	Lgl		Lgl2/Hugl2

能正常发育, 上皮细胞极性不能正常建立, 与正常的单层排列的柱状上皮细胞相比, 突变体细胞呈圆形并堆积在一起。免疫荧光检测表明, 在突变细胞中, 尽管底侧部蛋白质仍正常定位, 但原本顶端定位的极性分子和粘着连接复合物分子错误分布于整个细胞膜。另外, 遗传分析表明, 三个基因之间存在很强的遗传上的协同作用, 这说明 Scrib、Dlg 和 Lgl 作用于同一条通路控制细胞极性, 加之三个蛋白质都定位于基底侧膜区, 因此尽管缺乏生化证据, 人们通常认为它们形成一个复合物——Scrib 复合物^[12,13]。Scrib、Dlg 和 Lgl 序列中富含蛋白-蛋白相互作用结构域。Scrib 是一种支架蛋白(scaffolding protein), 它属于 LAP (LRR and PDZ) 蛋白家族, 含有 16 个 LRR (leucine-rich repeats) 序列和 4 个 PDZ (PSD-95, ZO-1, Dlg homology domain) 结构域^[14]。Dlg 也是一种支架蛋白, 属于 MAGUK (membrane associated guanylate kinase) 蛋白家族, 它有三个 PDZ 结构域, 一个 SH3 (Src homology 3 domain) 结构域和一个 GUK (guanylate kinase-like domain) 结构域^[15]。Lgl 在 N 端有两个可以介导蛋白间相互作用的 WD40 (tryptophan-aspartic acid 40 repeat) 结构域^[16]。迄今为止, 在哺乳动物中, 已鉴定出一种 Scrib 同源蛋白(hScrib), 4 种 Dlg 同源蛋白(Dlg1, Dlg2, Dlg3 和 Dlg4) 和 2 种 Lgl 同源蛋白(Lgl1 和 Lgl2) ^[7](表 1)。

1.2 Par3/Par6/aPKC

从线虫(*Caenorhabditis elegans*)到哺乳动物, 在多种细胞类型中, Par 复合物都是调节细胞极性的中心环节。*par* (partitioning defective) 基因是在筛选线虫早期胚胎前后极蛋白分布异常的突变体时发现的^[17]。最

初筛选到的 6 种 Par 蛋白质, Par1~Par6, 目前已发现存在于几乎所有生物中。其中, Par3 和 Par6 是两个支架蛋白, 它们可以与丝/苏氨酸激酶(serine/threonine kinase)——PKC3 (线虫中的 aPKC 同源蛋白)(表 1), 结合形成 Par 复合物^[18,19]。Par3 含有多个 PDZ 结构域, Par6 则含有 1 个 PDZ 结构域, 1 个 PB1 (Phox Bem 1) 结构域和一个部分的 CRIB (Cdc42/Rac-interactive binding) 模体, 这些为 Par 复合物分子间的结合提供了结构基础。在 Par 复合物中, Par3 的第一个 PDZ 结构域与 Par6 的 PDZ 结构域相互作用, Par6 与 aPKC 通过它们各自的 PB1 结构域相结合, 而 Par3 则通过其中心的保守区域与 aPKC 的激酶结构域相互作用^[20]。在线虫单细胞胚胎阶段, Par 复合物控制细胞骨架和细胞命运决定因子(cell fate determinants)的前后极不对称分配^[21]。后来的研究发现, Par 复合物还调节其他多种细胞极性过程^[22], 如在果蝇和哺乳动物培养细胞中已证实, Par 复合物是上皮细胞顶-底极性建立和维持必需的^[20,23,24]。在果蝇胚胎上皮细胞顶-底极性建立过程中, *par6*, *par3* 和 *apkc* 任何一个基因突变都会导致细胞极性异常^[4,6,23]。

2 Scrib 复合物与 Par 复合物间相互拮抗调控上皮细胞极性的建立和维持

上皮组织是由单层或多层极性化上皮细胞紧密排列构成的膜状组织, 它覆盖在身体表面和体内各种囊、管、腔的内表面。正常的上皮细胞具有顶-底极性, 各种细胞器, 细胞骨架, 相关的膜脂、膜蛋白以及细胞连接复合物(cell junction complex)沿细胞顶底轴呈不对称分布。上皮细胞膜可以划分为顶膜

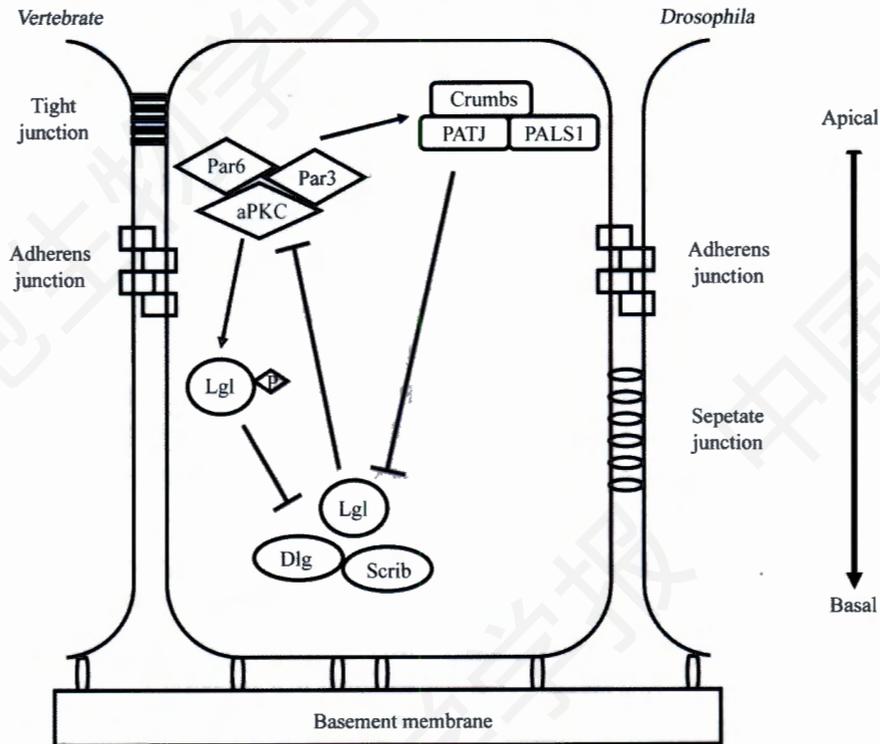


Fig.1 The core mechanisms underlying the establishment and maintenance of epithelial apical-basal polarity^[3,7]

区(apical membrane domain, 面向内腔)和基底-侧膜区(basolateral membrane domain, 与邻近细胞和细胞外基质接触)。在哺乳动物上皮细胞中, 顶膜区和基底-侧膜区被紧密连接(tight junctions)和粘着连接(adherens junctions)组成的顶部连接复合物(apical junctional complex, AJC)分隔开^[25](图 1)。上皮细胞的这种顶-底极性在物种间有高度的相似性, 只是在果蝇上皮细胞中, 分隔连接(septate junction, 相当于哺乳动物上皮细胞的紧密连接)位于粘着连接的近基底膜一侧^[26]。

对上皮细胞顶-底极性建立机制的理解主要来自于对果蝇的研究。目前已知, 主要有三种复合物主导上皮细胞极性的建立和维持。其中, Par 复合物和 Crumbs 复合物定位于上皮细胞顶膜区, 而 Scrib 复合物则定位于底侧膜区。果蝇的遗传学实验表明, 三种极性复合物之间存在一种有序的调节关系(图 1)^[5]。Par 复合物首先在细胞顶端形成从而建立顶膜区, 这一过程需要 Par6 与激活型 Cdc42 结合。在基底侧膜区, Scrib 复合物拮抗 Par 复合物的功能。Par 复合物与 Scrib 复合物活性的平衡确定了顶膜与基底侧膜区的边界以及它们的区域范围。另外, 被 Bazooka (Par3 在果蝇中的同源蛋白)募集到顶膜区的 Crumbs 复合物也拮抗 Scrib 复合物^[4,6,23]。然而, 人们对三种

复合物之间作用的分子机制的理解仍十分有限。近来的研究发现, Par 复合物拮抗 Scrib 复合物是通过 aPKC 对 Lgl 的磷酸化来实现。在上皮细胞顶膜区, aPKC 结合并磷酸化 Lgl, 使 Lgl 失去活性, 从而将 Lgl 的活性限定在基底侧膜区^[27]。而基底侧膜区的活性 Lgl 则通过与 Par3 和 Cdc42 竞争结合 Par6-aPKC 来抑制 Par 复合物的活性^[28]。这些发现为理解上述复合物之间的互作及其调控细胞极性的分子机制提供了实验依据。同样, 在爪蟾中进行的遗传操作实验也获得了支持这一作用模式的证据。在爪蟾早期胚胎上皮细胞中, 过量表达 aPKC 和 Crumbs3, 会以减小底侧膜为代价, 使细胞顶膜区扩大。相反, aPKC 功能丧失则使底侧膜区分子进入顶膜区。而且, 过量表达 Lgl2 可以模拟 aPKC 功能丧失的表型^[29]。尽管如此, 人们对三种极性复合物如何在极性建立初期定位到相应的位置以及它们如何通过互作调节细胞极性的建立和维持仍不清楚。因此, 寻找更多与极性相关的分子仍是深入研究上皮细胞顶-底极性的一个重要方向。最新的研究发现, 在果蝇中, Yurt、Coracle、膜蛋白 Neurexin IV 以及 Na⁺, K⁺-ATPase 是一组功能上协同的上皮细胞极性蛋白质^[30]。这组蛋白质促进基底侧膜的稳定并负调节顶膜区的 Crumbs 复合物。另外, 上皮细胞形变(如细胞分裂, 迁移)过程中, 极性复合物

之间的这种拮抗关系如何与细胞极性的改变相协调也亟待阐明,这将有助于人们理解组织形态发生以及癌细胞迁移的分子机制。

3 基于 Scrib 和 Par 复合物互作的肿瘤发生新机制

3.1 Scrib 复合物功能丧失与肿瘤发生

在果蝇中,肿瘤抑制基因可以分为两类:良性肿瘤抑制基因(hyperplastic tumor suppressor gene)和恶性肿瘤抑制基因(neoplastic tumor suppressor gene),前者突变仅导致组织的过度增生,而后者突变不仅使组织过度增生,还会破坏组织的结构和细胞极性^[8,10]。*scrib*、*dlg* 和 *lgl* 属于后者,它们突变后会使命虫成虫盘和脑叶组织失去正常结构,上皮细胞顶-底极性丧失,细胞过度增殖,最终形成肿瘤^[8]。另外, *scrib*、*dlg* 或 *lgl* 突变的肿瘤细胞粘附性(cell adhesion)下降,同时迁移与侵袭性(migration & invasion)增强。将肿瘤组织移植到正常成体果蝇腹部,肿瘤组织可以迁移到宿主果蝇其它部位并形成新的肿瘤,最终导致宿主死亡。而对照组的野生型成虫盘组织则不能迁移,也不会形成肿瘤^[31]。因此,果蝇 *scrib*、*dlg* 或 *lgl* 突变导致的肿瘤表现了哺乳动物肿瘤的主要特征。

哺乳动物 Scrib、Dlg 和 Lgl 在功能上高度保守,它们能够代替各自的果蝇同源蛋白挽救(rescue)相应的突变体^[1]。尽管如此,有关哺乳动物 Scrib、Dlg 和 Lgl 在肿瘤形成的作用仍有待于深入研究。高危人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV) E6致癌蛋白可通过其C端的4个氨基酸与Dlg或Scrib的PDZ结构域结合,从而将Dlg或Scrib泛素化降解。而HPV感染与90%以上的宫颈癌有关。因此,Dlg和Scrib的降解可能导致了宫颈癌的发生^[32]。的确,最近的研究证明,哺乳动物 Scrib 下调可以通过破坏细胞极性促进上皮组织的癌性转化^[33]。此外,有研究发现,在有些肿瘤中, *scrib*、*dlg* 和 *lgl* 的表达量下降或完全丧失^[3,7]。在胃癌中, *dlg1*、*dlg3* 和 *dlg4* 的转录水平下调,而且 *dlg4* 功能丧失与迁移型的胃癌紧密相关。*lgl1* 转录失活或功能丧失也已和许多实体瘤联系起来,包括结直肠癌,黑色素瘤,前列腺癌,乳腺癌和肺癌。更为有趣的是,在肿瘤细胞系中重新表达 Dlg 或 Lgl 蛋白质可以减缓肿瘤的恶化^[7,34]。以上研究暗示,哺乳动物 Scrib、Dlg 和 Lgl 也可能起肿瘤抑制因子的作用。

3.2 Par 复合物异常激活参与肿瘤的形成

越来越多的证据表明,Par 复合物参与人类肿瘤的形成。aPKC 在多种人类肿瘤中被激活或过量表达^[35]。PKC ι 是人类两个 aPKC 同源蛋白之一(表1),其编码基因在卵巢癌、结肠癌及非小细胞肺癌等癌组织中被扩增,并且其活性上调。更为重要的是,灭活PKC ι 可以抑制来自这些癌组织的细胞系形成肿瘤^[36,37]。小鼠体内实验表明,PKC ι 在Ras诱发的结肠癌中起重要作用,它是Ras介导Rac1激活所必需的^[38]。此外,另一个人类 aPKC 同源蛋白,PKC ζ (表1),在头颈部的鳞片状细胞癌中被过度激活。在此,EGF诱导的过度增殖需要PKC ζ 介导MAPK的激活^[39]。因此,哺乳动物 aPKC 可能是致癌基因(oncogene)^[1]。除了 aPKC, Par6 也与肿瘤相关。在乳腺癌中, *par6 β* (表1)基因被扩增,而且在正常人乳腺上皮细胞中过表达 Par6 β 可以激活MAPK信号,促进细胞异常增殖^[40]。与哺乳动物相似,果蝇 Par 复合物同样有致癌的作用。最直接的证据来源于 aPKC 在 *scrib*、*dlg* 或 *lgl* 突变致瘤中的促进作用^[41-43](下面讨论)。另外,在 *erupted* (人类 *tumor susceptibility gene-101* 的果蝇同源基因)突变导致的肿瘤中下调 aPKC 可以很大程度地抑制肿瘤表型^[44]。

3.3 Scrib 复合物和 Par 复合物相互拮抗功能的失调可能是肿瘤发生的基础

近期,在果蝇和哺乳动物上皮细胞中的研究发现,异常活化的 Par 复合物通过破坏细胞极性促进肿瘤的恶化。在果蝇成虫盘上皮细胞中表达激活型 aPKC 可以破坏组织结构,使细胞极性丧失^[37,41,45]。在哺乳动物中,致癌因子 ErbB2 通过结合 Par6-aPKC 破坏上皮细胞的极性,促进肿瘤的发生^[46]。PKC ι 促进卵巢癌恶化也通过破坏上皮细胞顶-底极性^[37]。对比 Par 复合物异常激活和 Scrib 复合物功能丧失的表型发现,两者均表现出损伤细胞极性、促进肿瘤形成的功效。已知 Scrib 复合物与 Par 复合物在上皮细胞极性建立过程中互相拮抗,这使得人们有理由假定: Scrib 复合物和 Par 复合物相互拮抗功能的失调是肿瘤发生的基础。令人兴奋的是,最近的一系列实验结果均支持这一假说。在 *lgl* 突变体中下调 aPKC 表达量的50%,不仅使成虫盘的组织形态和上皮细胞的顶-底极性得到恢复,而且肿瘤的形成在很大程度上被抑制^[43]。在果蝇幼虫脑叶,神经母细胞(neuroblast)具有自我更新能力(self-renewal),经不对称分裂可产生一个新的神经母细胞和一个神经节母细胞(ganglion mother cell, GMC),前者可继续分裂,而后者则再分裂

一次,分化成两个神经元。*lgl* 突变使神经母细胞自我更新失控,从而产生过量神经母细胞,最终形成肿瘤。下调 aPKC 的表达量可以减少神经母细胞的数量,抑制肿瘤的形成^[42]。此外,最近的研究发现,在 *scrib* 突变细胞中抑制 aPKC 的活性也可以部分回复突变所致的细胞极性和增殖表型^[41]。以上在果蝇中证据说明, Scrib 复合物和 Par 复合物之间的功能平衡对生物体的正常发育至关重要,一旦失去 Scrib 复合物的抑制作用, Par 复合物便会释放其致癌的潜能,从而使上皮组织极性丧失并形成肿瘤。在哺乳动物中,是否存在类似的机制,还有待进一步的研究证实。

那么, Scrib 复合物和 Par 复合物相互拮抗功能失调通过什么分子机制导致肿瘤的发生呢? JNK (c-Jun N-terminal kinase) 信号通路在哺乳动物肿瘤发生过程中起十分重要的作用^[47]。近期,两个实验室报道,表达 Ras^{V12} (致癌因子 Ras 的激活形式) 的 *scrib*、*dlg* 或 *lgl* 突变果蝇上皮细胞可以形成可迁移的肿瘤^[48,49]。在此肿瘤模型中, *scrib*、*dlg* 或 *lgl* 突变激活 JNK 信号通路,从而介导细胞的过度增殖和迁移。我们实验室的最新研究结果表明,在 *lgl* 纯合突变导致的上皮组织肿瘤中,被激活的 JNK 信号通路不仅介导细胞的过度增殖,还在肿瘤组织结构破坏及细胞极性丧失中起重要作用^[50]。如前所述,失去 Scrib 复合物的抑制作用,活化的 Par 复合物能够破坏上皮细胞极性并导致肿瘤形成。既然 Par 复合物和 JNK 信号通路活化都是 Scrib 复合物失活破坏上皮组织极性所必需的,那么 JNK 信号通路的激活是否与 Par 复合物有关呢? 我们的初步工作表明,在果蝇成虫盘上皮组织中,激活型 aPKC 能够活化 JNK 信号通路,而且阻断 JNK 通路可以抑制 aPKC 引起的组织极性丧失的表型(李明发实验室待发表数据)。这暗示我们,在 Scrib 复合物失活致瘤中,活化的 Par 复合物很可能通过激活 JNK 信号通路促进肿瘤的形成。我们目前正在验证这一假说。

4 小结与展望

近二十年对上皮细胞极性建立机制的研究,展示了一个由 Scrib 复合物, Par 复合物和 Crumbs 复合物构成的核心机制。其中, Scrib 复合物和 Par 复合物相互拮抗确定顶-底极性是这一分子机制的核心。但上皮细胞顶-底极性具体如何建立,仍需更深入地研究。另外,大量的证据表明,这一核心机制与肿瘤的发生密切相关。某些致癌因子(如 ErbB2, TGF β ,

HPV-E6) 可以激活 Par 复合物或抑制 Scrib 复合物^[7,35],从而使两复合物的活性对比向 Par 复合物倾斜, Par 复合物便可能通过激活 JNK 信号通路破坏上皮组织的结构及细胞极性并形成肿瘤。致癌信号通路如何作用于调节细胞极性的核心机制,相互拮抗的极性复合物功能失衡后又具体是如何导致肿瘤形成,回答这些问题将有助于人们深入地理解肿瘤发生的机制,同时为人类寻找克服癌症的药物提供新的思路。

参考文献(References)

- 1 Wodarz A, Nathke I. Cell polarity in development and cancer. *Nat Cell Biol* 2007; 9(9): 1016-24.
- 2 Bissell MJ, Radisky D. Putting tumours in context. *Nat Rev Cancer* 2001; 1(1): 46-54.
- 3 Lee MH, Vasioukhin V. Cell polarity and cancer - cell and tissue polarity as a non-canonical tumor suppressor. *J Cell Sci* 2008; 121(8): 1141-50.
- 4 Tanentzapf G, Tepass U. Interactions between the crumbs, lethal giant larvae and bazooka pathways in epithelial polarization. *Nat Cell Biol* 2003; 5(1): 46-52.
- 5 Johnson K, Wodarz A. A genetic hierarchy controlling cell polarity. *Nat Cell Biol* 2003; 5(1): 12-4.
- 6 Bilder D, Schober M, Perrimon N. Integrated activity of PDZ protein complexes regulates epithelial polarity. *Nat Cell Biol* 2003; 5(1): 53-8.
- 7 Humbert PO, Grzeschik NA, Brumby AM, Galea R, Elsum I, Richardson HE. Control of tumorigenesis by the Scribble/Dlg/Lgl polarity module. *Oncogene* 2008; 27(55): 6888-907.
- 8 Bilder D. Epithelial polarity and proliferation control: links from the *Drosophila* neoplastic tumor suppressors. *Gene Dev* 2004; 18(16): 1909-25.
- 9 Woods DF, Bryant PJ. Molecular cloning of the *lethal(1)discs large-1* oncogene of *Drosophila*. *Dev Biol* 1989; 134(1): 222-35.
- 10 Gateff E. Malignant neoplasms of genetic origin in *Drosophila melanogaster*. *Science* 1978; 200(4349): 1448-59.
- 11 Bilder D, Li M, Perrimon N. Cooperative regulation of cell polarity and growth by *Drosophila* tumor suppressors. *Science* 2000; 289(5476): 113-6.
- 12 Bilder D, Perrimon N. Localization of apical epithelial determinants by the basolateral PDZ protein Scribble. *Nature* 2000; 403(6770): 676-80.
- 13 Assemet E, Bazellieres E, Pallesi-Pocachard E, Le Bivic A, Massey-Harroche D. Polarity complex proteins. *BBA-Biomembranes* 2008; 1778(3): 614-30.
- 14 Albertson R, Chabu C, Sheehan A, Doe CQ. Scribble protein domain mapping reveals a multistep localization mechanism and domains necessary for establishing cortical polarity. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt 25): 6061-70.
- 15 Woods DF, Bryant PJ. The *discs-large* tumor suppressor gene of *Drosophila* encodes a guanylate kinase homolog localized at septate junctions. *Cell* 1991; 66(3): 451-64.
- 16 Jacob L, Opper M, Metzroth B, Phannavong B, Mechler BM. Structure of the *l(2)gl* gene of *Drosophila* and delimitation of its tumor suppressor domain. *Cell* 1987; 50(2): 215-25.

- 17 Kempthues KJ, Priess JR, Morton DG, Cheng NS. Identification of genes required for cytoplasmic localization in early *C. elegans* embryos. *Cell* 1988; 52(3): 311-20.
- 18 Lin D, Edwards AS, Fawcett JP, Mbamalu G, Scott JD, Pawson T. A mammalian PAR-3-PAR-6 complex implicated in Cdc42/Rac1 and aPKC signalling and cell polarity. *Nat Cell Biol* 2000; 2(8): 540-7.
- 19 Joberty G, Petersen C, Gao L, Macara IG. The cell-polarity protein Par6 links Par3 and atypical protein kinase C to Cdc42. *Nat Cell Biol* 2000; 2(8): 531-9.
- 20 Henrique D, Schweisguth F. Cell polarity: the ups and downs of the Par6/aPKC complex. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13(4): 341-50.
- 21 Kempthues K. PARsing embryonic polarity. *Cell* 2000; 101(4): 345-8.
- 22 Suzuki A, Ohno S. The PAR-aPKC system: lessons in polarity. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 6): 979-87.
- 23 Hutterer A, Betschinger J, Petronczki M, Knoblich JA. Sequential roles of Cdc42, Par-6, aPKC, and Lgl in the establishment of epithelial polarity during *Drosophila* embryogenesis. *Dev Cell* 2004; 6(6): 845-54.
- 24 Hirose T, Izumi Y, Nagashima Y, Tamai-Nagai Y, Kurihara H, Sakai T, *et al.* Involvement of ASIP/PAR-3 in the promotion of epithelial tight junction formation. *J Cell Sci* 2002; 115(Pt 12): 2485-95.
- 25 Rodriguez-Boulant E, Powell SK. Polarity of epithelial and neuronal cells. *Annu Rev Cell Biol* 1992; 8: 395-427.
- 26 Tepass U, Tanentzapf G, Ward R, Fehon R. Epithelial cell polarity and cell junctions in *Drosophila*. *Annu Rev Genet* 2001; 35: 747-84.
- 27 Yamanaka T, Horikoshi Y, Sugiyama Y, Ishiyama C, Suzuki A, Hirose T, *et al.* Mammalian Lgl forms a protein complex with PAR-6 and aPKC independently of PAR-3 to regulate epithelial cell polarity. *Curr Biol* 2003; 13(9): 734-43.
- 28 Yamanaka T, Horikoshi Y, Izumi N, Suzuki A, Mizuno K, Ohno S. Lgl mediates apical domain disassembly by suppressing the PAR-3-aPKC-PAR-6 complex to orient apical membrane polarity. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 10): 2107-18.
- 29 Chalmers AD, Pambos M, Mason J, Lang S, Wylie C, Papalopulu N. aPKC, Crumbs3 and Lgl2 control apicobasal polarity in early vertebrate development. *Development* 2005; 132(5): 977-86.
- 30 Laprise P, Lau KM, Harris KP, Silva-Gagliardi NF, Paul SM, Beronja S, *et al.* Yurt, Coracle, Neurexin IV and the Na⁺,K⁺-ATPase form a novel group of epithelial polarity proteins. *Nature* 2009; 459(7250): 1141-45.
- 31 Woodhouse E, Hersperger E, Shearn A. Growth, metastasis, and invasiveness of *Drosophila* tumors caused by mutations in specific tumor suppressor genes. *Dev Genes Evol* 1998; 207(8): 542-50.
- 32 Thomas M, Massimi P, Navarro C, Borg JP, Banks L. The hScrib/Dlg apico-basal control complex is differentially targeted by HPV-16 and HPV-18 E6 proteins. *Oncogene* 2005; 24(41): 6222-30.
- 33 Zhan LX, Rosenberg A, Bergami KC, Yu M, Xuan ZY, Jaffe AB, *et al.* Deregulation of scribble promotes mammary tumorigenesis and reveals a role for cell polarity in carcinoma. *Cell* 2008; 135(5): 865-78.
- 34 Kuphal S, Wallner S, Schimanski CC, Bataille F, Hofer P, Strand S, *et al.* Expression of Hugel-1 is strongly reduced in malignant melanoma. *Oncogene* 2006; 25(1): 103-10.
- 35 Aranda V, Nolan ME, Muthuswamy SK. Par complex in cancer: a regulator of normal cell polarity joins the dark side. *Oncogene* 2008; 27(55): 6878-87.
- 36 Regala RP, Weems C, Jamieson L, Khoo A, Edell ES, Lohse CM, *et al.* Atypical protein kinase C iota, is an oncogene in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 2005; 65(19): 8905-11.
- 37 Eder AM, Sui XM, Rosen DG, Nolden LK, Cheng KW, Lahad JP, *et al.* Atypical PKC iota contributes to poor prognosis through loss of apical-basal polarity and Cyclin E overexpression in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(35): 12519-24.
- 38 Murray NR, Jamieson L, Yu WS, Zhang J, Gokmen-Polar Y, Sier D, *et al.* Protein kinase C iota is required for Ras transformation and colon carcinogenesis *in vivo*. *J Cell Biol* 2004; 164(6): 797-802.
- 39 Cohen EE, Lingen MW, Zhu B, Zhu H, Straza MW, Pierce C, *et al.* Protein kinase C zeta mediates epidermal growth factor-induced growth of head and neck tumor cells by regulating mitogen-activated protein kinase. *Cancer Res* 2006; 66(12): 6296-303.
- 40 Nolan ME, Aranda V, Lee S, Lakshmi B, Basu S, Allred DC, *et al.* The polarity protein par6 induces cell proliferation and is overexpressed in breast cancer. *Cancer Res* 2008; 68(20): 8201-09.
- 41 Leong GR, Goulding KR, Amin N, Richardson HE, Brumby AM. Scribble mutants promote aPKC and JNK-dependent epithelial neoplasia independently of Crumbs. *BMC Biol* 2009; 7: 62.
- 42 Lee CY, Robinson KJ, Doe CQ. Lgl, pins and aPKC regulate neuroblast self-renewal versus differentiation. *Nature* 2006; 439(7076): 594-98.
- 43 Rolls MM, Albertson R, Shih HP, Lee CY, Doe CQ. *Drosophila* aPKC regulates cell polarity and cell proliferation in neuroblasts and epithelia. *J Cell Biol* 2003; 163(5): 1089-98.
- 44 Gilbert MM, Robinson BS, Moberg KH. Functional interactions between the erupted/tsg101 growth suppressor gene and the DaPKC and rbf1 genes in *Drosophila* imaginal disc tumors. *PLoS One* 2009; 4(9): e7039.
- 45 Grifoni D, Garoia F, Bellosta P, Parisi F, De Biase D, Collina G, *et al.* aPKC zeta cortical loading is associated with Lgl cytoplasmic release and tumor growth in *Drosophila* and human epithelia. *Oncogene* 2007; 26(40): 5960-65.
- 46 Aranda V, Haire T, Nolan ME, Calarco JP, Rosenberg AZ, Fawcett JP, *et al.* Par6-aPKC uncouples ErbB2 induced disruption of polarized epithelial organization from proliferation control. *Nat Cell Biol* 2006; 8(11): 1235-45.
- 47 Manning AM, Davis RJ. Targeting JNK for therapeutic benefit: From JunK to gold? *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(7): 554-65.
- 48 Uhliriva M, Bohmann D. JNK- and Fos-regulated Mmp1 expression cooperates with Ras to induce invasive tumors in *Drosophila*. *EMBO J* 2006; 25(22): 5294-304.
- 49 Igaki T, Pagliarini RA, Xu T. Loss of cell polarity drives tumor

growth and invasion through JNK activation in *Drosophila*.
Curr Biol 2006; 16(11): 1139-1146.
50 Zhu M, Xin T, Weng S, Gao Y, Zhang Y, Li Q, *et al.* Activation

of JNK signaling links lgl mutations to disruption of the cell
polarity and epithelial organization in *Drosophila* imaginal
discs. Cell Res 2010; 20(2): 242-5.

Scrib Complex and Par Complex: From Apical-basal Polarity to Tumorigenesis

Ming-Wei Zhu, Tian-Chi Xin, Qi Li, Ming-Fa Li*

(MoE Key Laboratory of Developmental Genetics and Neuropsychiatric Diseases, School of Life Science and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract Loss of cell polarity is commonly observed in most human cancers derived from epithelial tissues. However, the contribution of cell polarity disruption to tumor progression has been unknown. Recently, the molecular mechanisms that control cellular polarization were gradually uncovered. Meanwhile, it was found that this molecular machinery is intimately involved in tumorigenesis. During the formation of apical-basal cell polarity, Scrib complex and Par complex antagonize reciprocally to determine the apical and basolateral membrane domains. Once the fine balance between their activities is broken due to the inhibition of Scrib complex or the activation of Par complex, cancer or other developmental disease will appear. Here we will discuss how the interactions between Scrib complex and Par complex are implicated in the establishment of apical-basal cell polarity and their contributions to tumorigenesis.

Key words apical-basal cell polarity; Scrib complex; Par complex; tumorigenesis

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30871409, No.30800648) and Shanghai Municipal Natural Science Foundation (No.10ZR1414700)

*Corresponding author. Tel: 86-21-34204918, Fax: 86-21-34205709, E-mail: mfli@sjtu.edu.cn