

染色质重构因子 CHD 蛋白家族的研究进展

王会平 徐勤枝 周平坤

【摘要】 染色质重构是 DNA 修复、基因表达调控过程中的一个重要环节。染色质重构使染色质组织结构发生一系列重要的变化,如染色质去凝集,核小体变成开放式的疏松结构,使转录因子等更易接近并结合核小体 DNA,从而调控基因转录等。CHD 蛋白是目前已知的染色质重构复合物之一。目前已鉴定了 6 个人类 CHD 蛋白成员,主要有 3 种功能结构域: N 端的两个染色质调节域,位于中部的类 SWI2/SNF2 ATP 酶/解旋酶域,以及 C 端的 DNA 结合域。CHD 基因突变或表达异常与人类某些疾病有关。

【关键词】 染色质重构; ATP 酶; CHD; SWI2/SNF2

【中图分类号】 Q753 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)01-0042-06

Progress on chromatin remodeling factor CHD

WANG Hui-ping, XU Qin-zhi, ZHOU Ping-kun

(Department of Radiation Toxicology and Detriment Assessment, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

【Abstract】 Chromatin remodeling plays an important role in DNA repair, gene transcriptional regulation. Remodeling results in a series of important changes in chromatin structure, e.g. loosening the condensed chromatin and opening the structure of nucleosome, which leads to increased accessibility of the transcription factors to nucleosomal DNA. CHD (chromodomain, helicase, DNA-binding) genes compose a subfamily of the known chromatin remodeling complexes. Up to now, six human CHD members have been cloned. They contain three main domains: Chromodomain which locates in the N terminus of the proteins, SWI2/SNF2-related ATPase/helicase domain in the middle region, DNA-binding domain in the C terminus. The mutation or abnormal expression of CHD gene is thought to be related to some human diseases.

【Key words】 Chromatin remodeling; ATPase; CHD; SWI2/SNF2

染色质重构(chromatin remodeling)可松弛相应染色质结构,开放核小体,暴露基因启动子区 DNA 序列,促使转录因子、RNA 聚合酶或 DNA 组蛋白等逐步向 DNA 靶序列处聚集,从而影响 DNA 代谢,在许多重要细胞遗传和细胞学反应事件中,如细胞增殖、辐射和化学物质等外环境因素刺激或损伤反应,发挥重要的调节作用。

人类 CHD 蛋白家族属于 SWI2/SNF2 相关的 ATP 酶超家族,该家族因蛋白质从氨基端开始依次含有染色质调节域(Chromodomains)、类 SWI2/SNF2

ATP 酶/解旋酶域 (SWI2/SNF2-like ATPase/Helicase)和 DNA 结合域(DNA-binding domain)而得名。其中,类 SWI2/SNF2 ATP 酶/解旋酶结构域保守性最强,这一结构域存在于多种依赖于 ATP 的核小体重构复合物中^[1]。CHD 基因突变或表达异常与人类某些疾病(如肿瘤)有关。

1 CHD 蛋白家族的生物学特性

1.1 CHD 蛋白的结构组成

CHD 基因首先在克隆 DNA 结合核蛋白-κY 编码基因的过程中被发现^[2]。到目前为止,已经发现有 6 个人类 CHD 蛋白家族成员,包括 CHD1、CHD2、CHD3、CHD4、CHD5 和 CHD6,它们分别编码 1709, 1739, 1944, 1937, 1954 和 2715 个氨

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30270423)

作者单位:100850 北京,军事医学科学院放射医学研究所放射毒理与辐射危害评价研究室

通讯作者:周平坤(E-mail: Zhoupk@nic.bmi.ac.cn)

氨基酸。根据编码蛋白序列的保守性, 该家族被划分为 3 个亚族: CHD1 和 CHD2 组成了 I 亚族, CHD3、CHD4 和 CHD5 组成了 II 亚族, CHD6 组成了 III 亚族^[3,4]。

CHD 基因编码的蛋白主要有 3 种功能结构域组成: N 端的两个染色质调节域, 位于中部的类 SWI2/SNF2 ATP 酶/解旋酶域, 以及 C 端的 DNA 结合域。其中, II 亚族编码蛋白除有共同的 3 个结构域外, 在 N 端还存在两个 PHD 锌指(zinc finger)结构域^[5-7] (见图 1)。

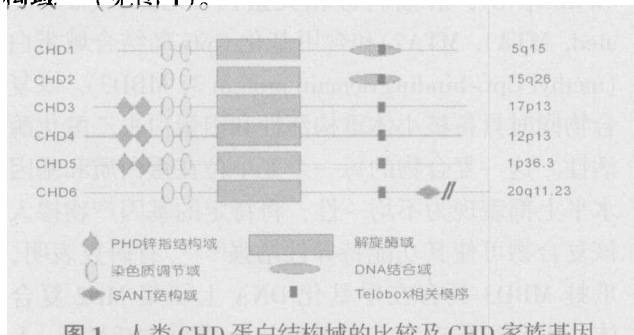


图 1 人类 CHD 蛋白结构域的比较及 CHD 家族基因的染色体定位

1.2 CHD 家族蛋白系统发生关系

通过氨基酸多序列比对, 对 CHD 家族蛋白进行同源性分析, 确定了 6 种 CHD 蛋白之间的系统发生关系 (见图 2)。从序列同源性比较发现, 在 CHD 家族编码蛋白所具备的 3 种特征性结构域中, 类 SWI2/SNF2 ATP 酶/解旋酶结构域保守性最强, 而各成员之间的序列差异性主要集中在 C 末端的 DNA 结合域。

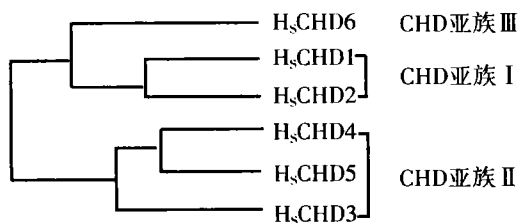


图 2 人类 CHD 家族蛋白系统发生关系

1.3 不同种属 CHD 蛋白同源类似物

到目前为止, 已经在人类、大鼠、小鼠、酵母、果蝇、秀丽新小杆线虫等多种种属中发现了 CHD 蛋白同源类似物(见表 1)。

1.4 CHD 基因的组织表达差异性

心、脑、胎盘、肺、肝、骨骼肌、肾和胰脏等多组织的 Northern 杂交结果表明, CHD1 在各组织中都有明显的表达, 而在胎盘和骨骼肌中的表达量最高。CHD2 表达广泛, 在骨骼肌中有两个转录产物出现, 这两种转录产物都能编码完整的开放阅读框, 提示该基因可能存在组织特异性的剪接或在不同的组织中使用不同的转录终止子。CHD3 仅在脑、胎盘、肾和胰脏中有中等程度的表达^[6]。和 CHD3 亲缘关系很近的 CHD5 基因却仅在脑和神经组织中表达, 提示该基因可能在神经发育过程中发挥重要作用^[6]。本实验室发现, CHD6/LRIGx 在多种组织中广泛表达, 但表达水平差异很大, 其中, 心脏、肝脏和睾丸中的表达量最高, 脾脏和肌肉中的表达相对较弱, 而在肺、胃和肾脏中的表达水平很低^[9]。而且发现, CHD6 有 3 个大小分别为 8.4kb、4.6kb 和 1.8kb 转录子^[9,10]。

2 CHD 蛋白家族的功能及其作用机制

2.1 参与染色质重构与转录调控

CHD 家族编码蛋白的 3 个特征性结构域以不同的方式调控基因转录。染色质调节域位于 CHD 蛋白的 N 末端, CHD1 的染色质调节域有 52 个氨基酸残基, 包含这一结构域的蛋白参与了染色质凝集的过程, 而这一过程发生在大的基因组区域和特定的基因座, 从而抑制了基因的表达。果蝇属、鼠类以及人类细胞等均含有染色质调节域, 其中果蝇属 25k 蛋白 HP1 结合于核仁和端粒区的异染色质, 它的突变抑制了位置效应的多样性(position-effect variegation, PEV), 参与了常染色质基因向中心粒周

表 1 不同种属 CHD 蛋白同源类似物

CHD	不同种属同源类似物				
	人类	鼠类	酵母	果蝇	秀丽新小杆线虫
CHD1	HsCHD1	MmCHD1	ScCHD1	DmCHD1	CeCHD1
CHD2	HsCHD2	MmCHD2	—	—	—
CHD3	HsCHD3	MmCHD3	—	DmCHD3	CeCHD1
CHD4	HsCHD4	MmCHD4	—	—	—
CHD5	HsCHD5	MmCHD5	ScCHD5	DmCHD5	—
CHD6	HsCHD6	—	—	—	—

注: HsCHD 为人源 CHD; MmCHD 为鼠源 CHD; ScCHD 为酵母属 CHD; DmCHD 为果蝇属 CHD; CeCHD 为秀丽新小杆线虫 CHD

转位, 取代异染色质的转化过程^[11, 12], 在异染色质的重构中发挥重要作用。虽然染色质调节域和异染色质相互作用的具体机制还不清楚, 但是含有染色质调节域的合成肽能够自身结合, 这赋予含有染色质调节域的蛋白相互结合的潜能, 并与异染色质的未知组份形成复合物, 从而行使功能^[6]。免疫荧光分析表明, CHD1 与另一种同样具备染色质调节域的蛋白 HP1 的定位不同, 它均匀地分布在间期细胞核内, 而不是特异性地定位在凝缩的着丝粒异染色质上 AT 富含区。因此, 在不同的含有染色质调节域的蛋白之间, 该结构域对蛋白定位特异性的贡献可能是不同的^[13]。

SWI2/SNF2 相关的蛋白超家族含有 ATP 酶/解旋酶(H)结构域。该家族的每种蛋白都含有一个长约 400 个氨基酸的区域, 该区域中存在 7 个高度保守的解旋酶基序。这一蛋白超家族可行使多种功能, 如参与复制、重组(如 SNF2 和 Brahma)、DNA 修复(如 RAD16 和 ERCC6)和转录激活(如 SNF2 和 Brahma)、转录抑制(如 MOT1)、RNA 翻译等过程^[6]。遗传学和生化研究表明, SNF2-Brm 蛋白是多蛋白复合物的一部分, 能改变特定启动子的染色质组织形式, 这种染色质组织形式的互换促进基因特异性和基因共同转录因子的进入, 从而激活转录。酿酒酵母 ScCHD1 基因缺失株对 6-氮尿嘧啶的敏感性比其野生型低, 由于 6-氮尿嘧啶使 RNA 聚合酶 II 终止位点转录终止效应增强, 而 ScCHD1 缺失可拮抗这种效应, 提示 ScCHD1 可抑制基因转录^[14]。有人提出 SNF2 相关的 ATP 酶/解旋酶结构域的基本功能是沿着 DNA 模板移动, 使蛋白-DNA 相互作用的稳定性降低^[15]。

DNA 结合结构域位于 CHD 蛋白的 C 末端, CHD1 蛋白的该结构域有一含 733 个氨基酸片段^[13], 有两个短序列基序 RKRPKKR 和 RGRPR, 该基序存在于组蛋白 H1、HMG-I/Y、D1 和 datin 等多种蛋白中, 其中一些蛋白参与了染色质凝集、染色质构建和基因调控过程^[14]。另外, CHD1 蛋白 DNA 结合活性位点在 C 末端一个 229 氨基酸片段, 通过与小沟相互作用选择性地与富含 AT 的双链 DNA 结合。这种结合作用与长片段中 AT 含量高低关系密切, 但与具体的碱基排列顺序无关。因此, CHD1 是序列选择性而不是序列特异性的 DNA 结合蛋白^[13]。

CHD1 可与组蛋白去乙酰酶 (histone deacetylase, HDAC) 及转录共抑制子 (nuclear receptor corepressor, NcoR) 结合, 可能是其发挥抑制转录功能的生化机理之一^[21]。CHD3/Mi-2 α 和 CHD4/Mi-2 β 是 Mi-2/NuRD (nucleosome remodeling histone deacetylase complex) 复合物多肽亚单位的组份。Mi-2/NuRD 复合物不是一个独立的分子类型, 而是一系列生化特性高度相似的不同复合物, 除含有 CHD3 和 CHD4 外, 还含有两种组蛋白去乙酰酶 (HDAC1, HDAC2), 两种视网膜母细胞瘤结合蛋白 (RbAp46 和 RbAp48), 肿瘤转移相关蛋白 (metastasis-associated, MTA1, MTA2) 和含甲基化 CpG 岛结合域蛋白 (methyl CpG-binding domain protein 3, MBD3)。该复合物同时具备核小体重构活性和组蛋白去乙酰化酶活性。这一复合物的每一个亚单位在蛋白质和基因水平上都表现为不均一性, 将特定的基因产物掺入该复合物可使其功能特异性增强^[16, 17]。有研究表明, 爪蛙 MBD3 具有在甲基化 DNA 上征集 Mi-2 复合体, 引起组蛋白去乙酰基和染色质重构活性^[18]。人 MBD3 和 NuRD 都不能结合甲基化 DNA, 而 MBD3 的同系物 MBD2 能结合甲基化 DNA^[19]。

CHD3 具有 ATP 酶活性, 能被核小体激活而不被游离的组蛋白或 DNA 激活, 这种核小体 ATP 酶在转录时能促进组蛋白八聚体移动到 DNA, 同时也加快单个核小体核心组蛋白的去乙酰化, 参与了染色质重构和与组蛋白去乙酰化相关的转录抑制^[20]。CHD3 还可能参与建立和维持染色质高乙酰化区, 从而使靶基因转录增强^[21]。CHD4 的 N 末端和 C 末端有不同的转录活性, 并分别结合于 SWI/SNF 复合物的主要组份 brahma 相关基因 1 (brahma-related gene 1, BRG1) 和 RET 指状蛋白 (Ret finger protein, RFP)。荧光酶报告基因序列分析表明, CHD4 的 N 端有很强的反式激活能力, 而其 C 端有转录抑制活性。CHD4、RFP 和 HDAC1 的协同定位与相关性表明, 这些蛋白在转录抑制中共同发挥作用, 这种功能的重要性已通过利用 Rfp⁻¹ 成纤维细胞证实。另外, CHD4 和 BRG1 也相互关联, BRG1 的 bromo 结构域强烈地抑制 CHD4 N 末端的反式激活。CHD4 与反式激活蛋白及抑制蛋白均能相互作用, 并直接与染色质重构蛋白相关, 为参与转录调控的多蛋白超复合物的形成提供新的视野^[22]。

2.2 参与 RNA 的剪接

Tai 等^[23]通过酵母双杂交实验发现, CHD1 与 3

个 RNA 剪接蛋白 mKIAA0164、Srp20 及 SAF-B 相结合。而 Kelley 等^[5]的研究也发现 CHD1 与另一种富含丝氨酸/精氨酸 (serine/arginine-rich, SR) 剪接蛋白 p54 相互作用, 这提示 CHD1 可能参与 RNA 剪接过程。进一步的剪接实验表明, CHD1 蛋白的作用机制是调节剪接位点的选择。另外, NcoR 还可以通过 SANT 结构域 (因该结构域存在于 Sin3、Ada2、NcoR 和 TFIIB 而得名) 和 PRP4 激酶 (PRP4 kinases, PRP4K) 相结合, 而后者是参与 RNA 剪接的一种蛋白激酶^[6], 可以初步推测 CHD/NcoR 复合物在染色质修饰和 RNA 剪接的过程中都发挥作用。

2.3 参与 DNA 损伤修复与低剂量辐射反应

DNA 损伤的修复效应与基因的转录在某些地方有相同之处, 如首先要开放暴露 DNA 损伤位点, 使修复蛋白得以接触损伤 DNA, 因为 DNA 修复损伤过程必然还涉及到染色质的重构反应, 基因 DNA 修复蛋白同时参与染色质重构^[23]。对于 CHD 蛋白与 DNA 修复的关系, 目前还很少有报道。本研究室研究人员对 CHD6 基因的功能做了初步探讨, 并首次发现 CHD6 基因至少含 3 个转录本, 最大的转录本含 37 个外显子, 编码的 CHD6 蛋白有 2715 个氨基酸残基。CHD6 受辐射诱导表达, 且低剂量辐射细胞时其表达高峰在 G₂/M 期。Western blot 检测 A549 细胞经 4Gy γ 照射后 γ -H2AX 的表达情况发现, 在照射后 30 min 时 CHD6 表达的抑制细胞和阴性对照细胞 γ -H2AX 表达水平最高, 随着时间延长, CHD6 表达的抑制细胞 γ -H2AX 表达水平无明显变化, 而阴性对照细胞在照射后 4h γ -H2AX 表达水平很低, 提示该基因产物可能参与 DNA 损伤修复和调节基因转录反应^[9,10]。同时也发现, 在低剂量辐射范围内, CHD6 表达抑制可提高细胞辐射抗性, 而受 4Gy 以上大剂量辐射时, 不表现出抗辐射作用; 反之, 诱导增加 CHD6 表达可能会提高细胞辐射敏感性, 因此 CHD6 可能参与低剂量辐射超敏性。

2.4 参与细胞周期的调控

有证据表明, 在有丝分裂期, CHD1 蛋白从染色体被释放进入整个细胞质中。当进入细胞质分裂期时, 它又与去凝集的染色质重新结合。这提示, CHD1 蛋白在有丝分裂周期中对决定染色质组织状态起着重要作用^[13]。SWI2/SNF2 是 ATP 依赖的染色质重构复合物家族中的成员, 其主要功能是开放

染色质结构, 调节基因转录或其他 DNA 代谢反应, 也参与细胞周期的调控^[24, 25]。

总之, ATP 依赖的染色质重构复合物通过松散染色质结构促进转录活性^[26]。ATP 依赖的家族成员在转录调节、发育、DNA 修复、细胞周期和染色质重构的调控中发挥重要作用^[27]。此外, CHD 蛋白基本上都要与其他因子组成复合体才得以发挥作用。

3 CHD 蛋白家族与疾病的关系

3.1 皮炎

Mi-2 蛋白最初是从人类皮炎患者中鉴定出来的自身抗原, 属于高度保守的 CHD 蛋白家族。Nilasena 等^[17]通过对 HeLa 细胞提取物进行免疫沉淀和免疫印迹分析, 对牛胸腺纯化物进行免疫亲和层析及对 Mi-2 的生化结构及其抗原组份分析发现, Mi-2 是多蛋白复合物, 其中 240k 蛋白可能是主要反应蛋白。

抗 Mi-2 自身抗体与皮炎高度相关, 并发现 20% 皮炎患者血清中有 Mi-2 抗原, 这种抗原至少包括 8 种组份, 以前的证据表明 240k 蛋白至少为一些患者血清的抗原成分, 现在研究发现 Mi-2 的 240k 蛋白是所有含 Mi-2 血清的新抗原蛋白^[28]。对皮炎患者抗 Mi-2 阳性血清试验鉴定出一种主要抗原, 发现这种抗原能构建 12 号染色体编码的 218k 核蛋白, 而该蛋白属于 SNF2/RAD 54 解旋酶家族, 218k Mi-2 抗原的分子特征对我们了解皮炎患者的自身免疫现象提供依据, 而重组蛋白的免疫反应有助于对解旋酶结构和功能的进一步研究和敏感而精确的抗体筛选试验的进一步发展。并有证据证实, Mi-2 抗体与 HLA-DR7、HLA-DQA1*0201 和 DRT“纯合性”密切相关, 并且在所有 Mi-2 阳性患者, 其 HLA-DR β 链的位置 9 有色氨酸残基, 因此可推测 9-Trp 作为 HLA-DR β 链的候选抗原表位是这种类型自身免疫反应的必备条件^[29]。

3.2 人类肿瘤

CHD5 定位于人类成神经细胞瘤 1p36.3 的小缺失区, 在大脑、胎儿脑组织和小脑等部位优先表达, 在肾上腺也有表达, 但在其他组织检测不到 CHD5 的表达。对成神经细胞瘤细胞系 CHD5 的表达进行了一系列的实验发现, 这些细胞系 CHD5 的表达很低或根本检测不到, 而对 B7 原始成神经细胞瘤的实验发现, CHD5 的低表达与 1p 缺失、

MYCN扩增、晚期和恶性组织学高度相关, 这些发现表明, CHD5 可能在神经系统发育中起作用, 也有可能神经肿瘤发病机制中起作用^[7]。随着染色质重构复合物及其作用机制的研究的深入, 可能还会发现该复合物与多种疾病相关。

4 展望

随着人们对染色质重构因子 CHD 蛋白家族的深入研究, 可能会有新的成员出现, 各成员的功能和生化作用机制还有待于进一步的研究, 特别是相互作用蛋白的鉴定, 而染色质重构复合物及其作用机制的研究对揭示基因转录的调控、基因表达的抑制、DNA 重组和复制、低剂量辐射效应和 DNA 损伤修复以及肿瘤等一些疾病的发展有极其重要的意义。有关染色质重构的研究受到的关注不仅是由于其所阐述的是最基本的生命活动现象, 也是由于这方面的研究对低剂量辐射对机体生物学效应的深入研究、人类疾病特别是癌症的发生机理、机体与环境因素的交互作用机制的认识等产生深刻的影响。

参 考 文 献

- Tran HG, Steger DJ, Iyer VR, et al. The chromo domain protein chd1p from budding yeast is an ATP-dependent chromatin modifying factor. *EMBO J*, 2000, 19(10): 2323-2331.
- Tai HH, Geisterfer M, Bell JC, et al. CHD1 associates with NCoR and histone deacetylase as well as with RNA splicing proteins. *Biochem Biophys Res Com*, 2003, 308: 170-176.
- Hosoi Y, Miyachi H, Matsumoto Y, et al. Induction of interleukin-1 beta and interleukin-6 mRNA by low doses of ionizing radiation in macrophages. *Int J Cancer*, 2001, 96(5): 270-276.
- Robson T, Joiner MC, McCullough W, et al. A novel human stress-related gene with a potential role in induced resistance. *Radiat Res*, 1999, 152(5): 451-461.
- Kelley DE, Stokes DG, Perry RP. CHD1 interacts with SSRP1 and depends on both its chromodomain and its ATPase/helicase-like domain for proper association with chromatin. *Chromosoma*, 1999, 108(1): 10-25.
- Dellaire G, Makarov EM, Cowger JJ, et al. Mammalian PRP4 kinase copurifies and interacts with components of both the U5 snRNP and the N-CoR deacetylase complexes. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(14): 5141-5156.
- Thompson PM, Gotoh T, Kok M, et al. CHD5, a new member of the chromodomain gene family, is preferentially expressed in the nervous system. *Oncogene*, 2003, 22(7): 1002-1011.
- Bench AJ, Nacheva EP, Hood TL, et al. Chromosome 20 deletions in myeloid malignancies: reduction of the common deleted region, generation of a PAC/BAC contig and identification of candidate genes. *Oncogene*, 2000, 19(34): 3902-3913.
- 孙志增, 徐勤枝, 隋建丽, 等. 辐射诱导转录因子 RIGB cDNA 对 HeLa 细胞增殖的抑制作用. *中国生物化学与分子生物学报*, 2005, 21(3): 384-389.
- 周平坤, 隋建丽, 耿煜, 等. 辐射诱导基因 LRIGx 的细胞周期特异性及编码产物同源性分析表达. *中国生物化学与分子生物学报*, 2002, 18(3): 272-276.
- Linder B, Gerlach N, Jackle H. The drosophila homolog of the human AF10 is an HP1-interacting suppressor of position effect variegation. *EMBO Rep*, 2004, 5(10): 1013.
- Belyaeva ES, Boldyreva LV, Volkova EI, et al. Effect of the suppressor of underreplication (SuUR) gene on position-effect variegation silencing in drosophila melanogaster. *Genetics*, 2003, 165(3): 1209-1220.
- Kehle J, Beuchle D, Treuheit S, et al. dMi-2, a hunchback-interacting protein that functions in polycomb repression. *Science*, 1998, 282(5395): 1897-1900.
- Woodage T, Basrai MA, Baxevanis AD, et al. Characterization of the CHD family of proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(21): 11472-11477.
- Kwon HA, Imbalzano N, Khavari PA, et al. Nucleosome disruption and enhancement of activator binding by a human SWI/SNF complex. *Nature*, 1994, 370: 477-481.
- Tong JK, Hassig CA, Schnitzler GR, et al. Chromatin deacetylation by an ATP-dependent nucleosome remodeling complex. *Nature*, 1998, 395(6705): 917-921.
- Bowen NJ, Fujita N, Kajita M, et al. Mi-2/NuRD: multiple complexes for many purposes. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 15(1-3): 52-57.
- Wade PA, Geggion A, Jones PL, et al. Mi-2 complex couples DNA methylation to chromatin remodeling and histone deacetylation. *Nat Genet*, 1999, 23(1): 62-66.
- Zhang Y, Ng HH, Erdjument-Bromage H, et al. Analysis of the NuRD subunits reveals a histone deacetylase core complex and a connection with DNA methylation. *Genes Dev*, 1999, 13(15): 1924-1935.
- Guschin D, Wade PA, Kikyo N, et al. ATP-Dependent histone octamer mobilization and histone deacetylation mediated by the Mi-2 chromatin remodeling complex. *Biochemistry*, 2000, 39(18): 5238-5245.
- Dean Rider SJr, Henderson JT, Jerome RE, et al. Coordinate repression of regulators of embryonic identity by PICKLE during germination in Arabidopsis. *Plant J*, 2003, 35(1): 33-43.
- Shimono Y, Murakami H, Kawai K, et al. Mi-2 beta associates with BRG1 and RET finger protein at the distinct regions with transcriptional activating and repressing abilities. *J Biol Chem*, 2003, 278(51): 51638-51645.
- Khorasanizadeh S. The nucleosome: from genomic organization to genomic regulation. *Cell*, 2004, 116(2): 259-272.
- Fyodorov DV, Kadonaga JT. The many faces of chromatin remodeling: SWItching beyond transcription. *Cell*, 2001, 106(5): 523-525.
- Xue Y, Canman JC, Lee CS, et al. The human SWI/SNF-B chromatin remodeling complex is related to yeast RSC and localizes at kinetochores of mitotic chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(24): 13015-13020.
- Seelig HP, Moosbrugger I, Ehrfeld H, et al. The major dermatomyositis-specific Mi-2 autoantigen is a presumed helicase involved in transcriptional activation. *Arthritis Rheum*, 1995, 38(10): 1389-1399.
- Nilasena DS, Trieu EP, Targoff IN. Analysis of the Mi-2 autoantigen

- of dermatomyositis. *Arthritis Rheum*, 1995, 38 (1): 123-128.
- 28 Xue Y, Wong J, Moreno GT, et al. NURD, a novel complex with both ATP-dependent chromatin-remodeling and histone deacetylase activities. *Mol Cell*, 1998, 2(6): 851-861.
- 29 Horn PJ, Carruthers LM, Logie C, et al. Phosphorylation of linker

histones regulates ATP-dependent chromatin remodeling enzymes. *Nat Struct Biol*, 2002, 9(4): 263-267.

(收稿日期: 2005-04-01)

·放射生物学·

脆性组氨酸三联体基因研究进展

秦阳华 韩玲

【摘要】 恶性转化是复杂的、渐变的过程, 涉及许多遗传改变, 包括抑癌基因失活、癌基因激活和其他调节基因功能改变。脆性组氨酸三联体(FHIT)基因是一个新发现的抑癌基因, 过去近 10 年的研究表明其和许多肿瘤有密切的关系。本文综述了近几年分子生物学有关 FHIT 基因研究的最新进展, 并侧重描述了其和辐射致癌的关系。

【关键词】 基因, 脆性组氨酸三联体; 基因, 肿瘤抑制; 辐射效应

【中图分类号】 Q 344+.13 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2006)01-0047-03

Fragile histidine triad gene and tumor

QIN Yang-hua, HAN Ling

(Department of Radiation Medicine, Navy Medicine Faculty, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Malignant transformation is a complex multistep process involving numerous genetic changes, which include loss of tumor suppressor gene function, oncogene activation and alteration of modifier genes. During the past decade, evidence has accumulated in support that FHIT, as a new tumor suppressor gene, plays a roll in many tumors. In this review, described the recent findings in the molecular biology of FHIT, with particular focus on its relationship with radiation carcinogenesis.

【Key words】 Gene, fragile histidine triad; Gene, tumor suppressor; Radiation effects

脆性组氨酸三联体(fragile histidine triad, FHIT)基因是 1996 年 Ohta 等^[1]用差异分析探针和外显子捕获法在染色体 3p¹⁴² 区域新发现的抑癌基因, 全长约 1Mb。其 cDNA 长 1095bp, 由 10 个外显子组成, 其 5' 端含有一段长约 350 bp 的非编码区, 包含外显子 1~3; 外显子 5~9 组成一长约 500 bp 的开放性阅读框架, 编码一个由 147 个氨基酸组成的相对分子质量为 16.8×10³ 的蛋白质。

1 FHIT 基因的作用

经过科学家近 10 年研究发现, FHIT 基因在调控细胞周期、诱导细胞凋亡等方面起重要作用。

1.1 调控细胞周期

研究表明, 利用腺病毒载体将外源性 FHIT 基因导入 FHIT 纯合性缺失的肿瘤细胞后, 细胞出现 G₀/G₁ 期阻滞并伴有细胞周期蛋白的表达改变。Sard 等^[2]研究发现, 肺癌细胞株 H460 导入外源性 FHIT 后, p53 蛋白表达水平保持不变而 p21 蛋白表达水平上升; 而 Gopalakrishnan 等^[3]研究却发现, 胰腺癌细胞株 Panc-1 导入外源性 FHIT 后, cyclin D3 蛋白和 cdc2 蛋白表达增加, 而 cyclin A 蛋白、cyclin B 蛋白、cdk2 蛋白、增殖细胞核抗原、P21 蛋白、P36 蛋白表达没有明显变化。

1.2 诱导细胞凋亡

Sard 等^[2]研究发现, 肺癌细胞株 H460 导入外源性 FHIT 基因后采用原位缺口末端标记法检测细

作者单位: 200433 上海, 第二军医大学海医系放射医学教研室
通讯作者: 韩玲 (E-mail: linghan8888@yahoo.com.cn)