

ATM 基因与 AT 细胞辐射敏感性的研究进展

史芳 王芳

【摘要】 共济失调性毛细血管扩张(AT)是由突变型AT(ATM)基因所引起,其突出特点是AT细胞辐射高敏感性。AT临床症状、ATM基因的定位、结构与功能已基本明确。近年来人们对ATM基因突变与AT细胞辐射敏感性的相关性研究已引起广泛重视,使其成为研究辐射增敏的一个重要的切入点。

【关键词】 共济失调性毛细血管扩张;基因,ATM;辐射耐受性;基因表达调控

【中图分类号】 Q345*.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)04-0248-03

Advances in research on radiosensitivity of AT cells and AT mutated gene

SHI Fang¹ WANG Fang²

(1. Department of Medical Genetics, Tianjin Medical College, Tianjin 300222, China; 2. Department of Test Center, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Tianjin 300020, China)

【Abstract】 Ataxia-telangiectasia (AT) is caused by the mutation of AT (ATM) mutated gene and it is characterized by high radiosensitivity of AT cells. Progress in the research of AT is reviewed in this paper, including the clinical symptoms of this disorder, as well as the localization, structure and function of ATM gene, and summarized the studies on the gene mutation and high radiosensitivity of AT cells in recent years. Further study to ATM gene may provide an important entrance for radiosensitivity-related therapy.

【Key words】 Ataxia telangiectasia; gene, ataxia telangiectasia mutated; Radiation tolerance; Gene expression regulation

共济失调性毛细血管扩张(ataxia-telangiectasia, AT)是一种罕见的对电离辐射极度敏感的常染色体隐性遗传病^[1],由AT基因突变所致,因而将此致病基因命名为共济失调性毛细血管扩张突变(AT mutated, ATM)基因。ATM基因对维持染色体的稳定性起到重要作用,当ATM基因由于突变而造成功能受损时,细胞将丧失这种自我保护机制,容易发生细胞癌变或促发细胞凋亡,表现为对辐射敏感。由于AT患者这种特殊的遗传辐射敏感性,使得ATM基因成为研究辐射敏感性机制的极好模型,引起放射生物学界的广泛重视。

1 AT的常见临床表现

AT是一种多见于儿童期的罕见的常染色体隐性遗传病,1岁左右即可发病,表现为小脑共济失调,6岁后眼面、颈部出现瘤样小血管扩张。由于有免疫缺陷,患者常死于感染性疾病。1926年

Syllaba和Henner首先报道了AT疾病。AT细胞对X射线等电离辐射特别敏感,具有基因组不稳定性、早衰(患者常在20~30岁死亡)、DNA修复功能障碍、细胞周期检点缺失^[2]和对放射线及放射性类似药物极度敏感而易患癌症等临床表现^[3]。1995年以色列遗传学家Shiloh确定AT疾病为单基因遗传病,并将此致病基因命名为ATM基因,且克隆了该基因的部分序列。至此,AT病因基本得到明确,即它是由于ATM基因突变所致^[4]。

2 ATM基因的结构与功能

ATM基因是AT惟一的致病基因,属常染色体隐性突变基因,定位于人染色体11q22-q23^[5],全长约150 kb,编码序列约12 kb,开放阅读框有9168个核苷酸,3056个氨基酸残基,分子质量为350×10³。ATM基因的序列与编码磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K)的基因家族相似^[6],PI3-K基因家族在细胞周期调控、DNA损伤识别和修复中处于关键位置,因此推测正常人ATM基因的功能与之相似。

作者单位:1.300222,天津医学高等专科学校医学遗传学教研室(史芳);2.300020,天津市血液学研究所血液病医院检测中心(王芳)

通讯作者:史芳(E-mail: pll001211@eyou.com)

目前的研究已知 ATM 基因产物——ATM 蛋白是各种基因毒 (genotoxins) 如化疗药物及放射线所致 DNA 损伤生物学反应中同时起始诸多信号转导通路的主导激酶 (hierarchical kinase), 它作为直接感受 DNA 双链断裂信号的上游分子, 以其激酶活性催化多种重要功能蛋白的磷酸化^[6], 例如 p53、c-abl (一种非受体酪氨酸激酶)、复制蛋白 A (replication protein A, RPA)、乳腺癌基因 1 (breast cancer gene-1, Brca-1) 等, 参与细胞周期检测点和 DNA 损伤后修复信号网络系统的激活, 使受损的 DNA 停滞于细胞周期检测点并对其进行修复, 是细胞 DNA 受损后一种自我保护机制。AT 细胞, 由于 ATM 基因发生突变而造成功能受损, 受损的 DNA 很容易随细胞分裂而传入子细胞, 最终易导致细胞癌变, 基因组不稳定, 细胞周期检测点缺陷或促发细胞凋亡, 表现为对辐射敏感^[7]。

3 ATM 基因突变与细胞辐射敏感性

3.1 ATM 基因突变

ATM 基因的突变具有极高的异质性, 突变方式和突变检测都极为复杂。到目前为止, 国外已经报道了 400 余种 ATM 基因突变, 这些突变分布于 AIM 基因全长序列中, 其中绝大多数突变表现为整个 AIM 基因的截短或大片段缺失, 从而导致其表达产物失活。基因突变导致的对电离辐射高度敏感, 是 AT (ATM 基因纯合子突变) 患者和 ATM 杂合性缺失 (有一个 ATM 等位基因突变) 携带者的共同特征之一^[8]。AT 患者由于 ATM 基因的突变, 缺乏 DNA 双链断裂损伤的修复、不能激活正常的检控点、端粒维持的缺乏等而导致了染色体不稳定性及辐射敏感性^[9]。

3.2 基因组不稳定性与细胞辐射敏感性

基因组不稳定性是 AT 细胞主要病理学表型, 这一表型主要反映在高辐射敏感性, 以及体内、外染色体自发畸变率和辐射诱发染色体畸变率的异常增加。ATM 是 DNA 损伤信号转导通路中最早的传感和中枢调控基因, 由其编码的 ATM 蛋白在电离辐射的诱导下被激活, 并磷酸化其下游蛋白, 通过调控细胞周期关卡、DNA 损伤修复、细胞凋亡等维持基因组稳定性。AT 细胞, 由于 ATM 基因失活突变, 缺失了 ATM 蛋白, 丧失了对下游基因的调控作用, 使受损伤 DNA 的合成受抑, 阻碍 DNA 的

修复过程, 从而导致染色体的断裂和基因组不稳定性^[10]。Rogers 等报道, 20 多年中 2000 例接受放疗的 AT 患儿有 4 例出现正常组织的高辐射敏感性, 其中 2 例患儿与 ATM 基因有关。由于这种基因的氨基酸序列与 DNA 蛋白激酶相类似, 而 DNA 蛋白激酶系统与辐射造成的 DNA 链断裂有关^[11], 因而推测, AT 患者细胞的高辐射敏感性可能是由于 ATM 基因突变促进了辐射造成的 DNA 链断裂所致。

3.3 DNA 损伤修复与细胞辐射敏感性

AT 细胞辐射敏感性的增加首先是在对肿瘤患者的放射治疗中被认为是副反应而被报告, 研究发现肿瘤细胞 DNA 双链断裂修复率与细胞对辐射的敏感性呈负相关。DNA 是电离辐射作用的主要“靶”之一, 辐射产生的高活性化学自由基造成碱基及糖的损伤, 进而导致 DNA 单链断裂和双链断裂。AT 患者的淋巴细胞在被辐射后异常增加, 其淋巴母细胞的辐射敏感性较正常细胞增加 3~4 倍, AT 杂合子的辐射敏感性则有中度增加。DNA 单链断裂的修复缺陷并不引起这种敏感性的增加, 直到发现 AT 的淋巴母细胞在被放射线辐照后其 DNA 双链断裂的再结合较正常细胞减慢, 才证实此种辐射敏感性增加的原因是由于 DNA 的双链断裂修复缺陷所致, ATM 基因的产物 ATM 蛋白是双链断裂修复过程中主要的调节因子。研究表明, DNA 损伤可以激活 ATM 蛋白, 引起一些下游关键蛋白的磷酸化, 从而引起 DNA 修复进程的降低或中断^[12]。残存的、未得到修复的 DNA 断裂可能是 AT 细胞对辐射敏感性增加的原因, 且其内在的染色质异常将有助于使 DNA 双链断裂信号传递进入 ATM 蛋白依赖方式的修复机制, 因 AT 细胞修复机制得不到启动而使损伤持续存在, 最终导致染色体的畸变^[13]。

3.4 细胞周期检测点缺陷与细胞辐射敏感性

细胞的辐射敏感性按 M 期、G₂ 期、G₁ 期、早 S 期、晚 S 期依次递减。M 期最为敏感, S 期的敏感性最差。在细胞周期检查点信号转导通路网络中, 正常的细胞具有 3 个主要的细胞周期检查点, 即 G₁-S 期、S 期和 G₂-M 期检查点^[14]。细胞周期检查点的检测发现, DNA 损伤将信息放大传递给正在转录的 DNA^[15], 结果使受到电离辐射和放射线类似物损害而导致 DNA 双链断裂的细胞停滞于细胞各个周期, 延缓细胞周期进程, 从而在 S 期 DNA 复制或染色体有丝分裂前修复受损的 DNA^[16]。临床

上, AT患者体细胞表现为细胞周期阻滞功能即自我保护和修复功能减弱, 3个细胞周期检查点均发生功能障碍, 破坏G₂-M期检查点, 缩短G₂-M期阻滞时间, 抑制DNA修复相关因子的活性, 使损伤的DNA在染色体分离前无法完全修复, 细胞带着受损的DNA提前进入增殖周期, 结果启动了凋亡程序, 导致非正常凋亡(细胞死亡), 非正常凋亡则表现为对电离辐射敏感^[9]。因此, ATM蛋白可作为衡量细胞辐射敏感性的指标之一。

4 展望

ATM基因是迄今为止发现的含有外显子最多的基因之一, 也是最重要的基因之一。近年的研究证实ATM基因对放射线辐射具有保护作用, 该基因的缺失或失活可以增加细胞的辐射敏感性。辐射保护基因的确定和排序意味着现在已经可以设计出抗保护基因、编码抑制蛋白和能够阻止或干涉辐射保护基因功能的反义mRNA或核糖酶, 这样, 通过去除ATM基因及其抗保护作用来提高辐射敏感性的策略已在许多实验室取得进展^[10]。此外, 对于辐射抗拒导致放射治疗失败仍是个世界性难题的今天, ATM基因与细胞辐射敏感性的特殊关系, 使其成为研究辐射增敏的一个重要切入点, 如利用人工方法造成类似ATM基因突变状态、抑制ATM基因功能或直接通过下调ATM基因产物的表达来增加患者对辐射的敏感性以提高放射治疗疗效, 可能是治疗恶性肿瘤的一个良好策略^[11]。同样, AT细胞的高辐射敏感性提示通过药理作用抑制ATM基因功能(如抑制ATM蛋白激酶活性), 从而调控DNA损伤修复和细胞周期变化, 达到有效的辐射增敏作用, 为新型辐射增敏剂研究和应用开创了新的研究领域和临床应用前景^[12]。因此, 对ATM基因的深入研究可为阐明AT致病机制、正常细胞对外界不良刺激做出有效反应的信号传递机制、基因组不稳定性及细胞辐射敏感性的遗传和分子基础等做出有益的贡献, 进而为临床AT基因治疗及寻找“分子”辐射防护剂提供理论依据。

参 考 文 献

1 Chun HH, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia, an evolving phenotype.

- DNA Repair, 2004,3(8-9): 1187-1196.
- 2 McGowan CH, Russell P. The DNA damage response: sensing and signaling. *Cur Open Cell Biol*, 2004, 16(6): 629-633.
 - 3 Cao JP, Fritz E, Meyn MS. TEL1 from *S cerevisiae* suppresses chromosome aberrations induced by ionizing radiation in ataxia telangiectasia cells without affecting cell cycle checkpoints. *Radiat Environ Biophys*, 2001,40: 309-315.
 - 4 Nowak R. Discovery of AT gene sparks biomedical research bonanza. *Science*, 1995, 268(5218): 1700-1701.
 - 5 Eastman A. Cell cycle checkpoints and their impact on anticancer therapeutic strategies. *J Cell Biochem*, 2004, 91 (2): 223-231.
 - 6 Brew CT, Aronchik I, Hsu JC, et al. Indole -3- carbinol activates the ATM signaling pathway independent of DNA damage to stabilize p53 and induce G1 arrest of human mammary epithelial cells. *Int J Cancer*, 2006, 118(4): 857-868.
 - 7 Eastman A. Cell cycle checkpoints and their impact on anticancer therapeutic strategies. *J Cell Biochem*, 2004, 91 (2): 223-231.
 - 8 Prmin D, Bay JO, Uhchammer N, et al. ATM heterozygote cells exhibit intermediate levels of apoptosis in response to atreptonigrin and topside. *Eur J cancer*, 1999, 357: 1130-1135.
 - 9 O, Driscoll M, Penny A J. The role of double-strand break repair — insights from human genetics. *Nature Review Genetics*, 2006, 7 (1): 45-54.
 - 10 Enoch T, Norbury C. Cellular responses to DNA damage: cell—cycle checkpoints apoptosis and the roles of p53 and ATM. *Trends Biochem Sci*, 1995, 20(10): 426-430.
 - 11 Gurley KE, Kemp CJ. synthetic lethality between mutation in ATM and DNA-PK(α) during marine embryogenesis. *Curr Biol*, 2001, 11(3): 193-194.
 - 12 Hong S, Pusepatti RV, Powers JT, et al. Oncogenes and the DNA damage responses: Myc and E-F1 engage the ATM signaling pathway to activate p53 and induce apoptosis. *Cell Cycle*, 2006, 5 (8): 801-803.
 - 13 Aude D, Chatenet L B, Jean C. Two-step activation of ATM by DNA and the Mrel 1-Rad50-Nbs1 complex. *Nature Struct Mol Biol*, 2006, 13 (5): 451-457.
 - 14 Buscemi G, Perego P, Carenini N, et al. Activation of ATM and Chk2 kinases in relation to the amount of DNA strand breaks. *Oncogene*, 2004, 23(46): 7691-7700.
 - 15 Vlt JP, Mustachi E, Roeselli F. ATM protein is required for radiation induced apoptosis and acts before mitochondrial collapse. *Int J Radiat Biol*, 2000, 76 (6): 841-851.
 - 16 Thompson D, Duedal S, Kirner J, et al. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *Natl Cancer Inst*, 2005, 97 (11): 813-822.
 - 17 Turnbull C, Mirugaesu N, Eeles R. Radiotherapy and genetic predisposition to breast cancer. *Clin Oncol*, 2006, 18(3): 257-267.
 - 18 Nakai-Murakami C, Shimura M, Kinomoto M, et al. HIV-1 vpr induces ATM-dependent cellular signal with enhanced homologous recombination. *Oncogene*, 2007, 26(4): 477-486.

(收稿日期: 2007-05-08)