

·放射生物学·

Gadd45 与基因组稳定性

贾立立 樊飞跃

【摘要】 Gadd45 基因是生长抑制及 DNA 损伤诱导基因家族中的一员, 是电离辐射效应基因之一, 在细胞周期调控、DNA 损伤修复及细胞凋亡过程中发挥重要作用, 这使它成为维持基因组稳定性的重要基因, 在肿瘤细胞存活、凋亡信号通路中发挥错综复杂的作用, 从而参与肿瘤的发生和发展。

【关键词】 基因, Gadd45; 基因组不稳定性; 肿瘤

Gadd45 and genomic stability

JIA Li-li, FAN Fei-yue

(Department of Biology Laboratory, Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

【Abstract】 Gadd45 gene is one of growth arrest and DNA damage-inducible (Gadd) family. It's also a gene induced by ionization radiation. It plays an important role in controlling cell cycle, repairing damaged DNA and in cell apoptosis. This makes it work as an important gene in maintaining genomic stability, but more importantly it induces cell apoptosis and is a bridge in the cascade process of apoptosis of tumor cell. At the same time, it takes part in tumorigenesis.

【Key words】 Gene, Gadd45; Genomic instability; Neoplasms

细胞对于环境和生理条件的反应很复杂, 包含多条分子途径, 并伴随有多种调节因子和影响因子的参与。无论是环境因素还是生理条件包括活性氧和其他反应因子都可以损伤 DNA^[1]。遗传毒性损伤所导致的 DNA 损伤是哺乳动物细胞一生中不可避免的事情。电离辐射是常见的造成 DNA 损伤的物理因素。甲磺酸甲脂是引起 DNA 损伤的主要化学因素。

DNA 损伤的修复途径异常是一些家族性肿瘤发生的分子基础。DNA 损伤的修复途径失常是癌发生的早期事件, 并且促进癌症的发展^[2]。但是引起 DNA 损伤的因素, 如电离辐射和一些化学试剂在诱发肿瘤的同时也常被用来治疗肿瘤^[3]。近年来的研究表明, 肿瘤细胞对抗癌药物的敏感性以及逐渐形成的耐药性均起源于负性调控生长基因的改变, 特别是决定细胞周期阻滞和细胞周期检测点的基因改变^[3]。

哺乳动物细胞内具有一套精确的防护机制,

它使细胞在遭受遗传毒性引起的永久性损伤时能维持基因组的稳定。它包括活化细胞周期阻滞蛋白, 使细胞周期阻滞在 G₁/S 和 G₂/M 期, 并且启动细胞凋亡程序。细胞是发生周期阻滞还是凋亡, 取决于损伤程度和细胞类型。例如, 对于造成纤维原细胞周期阻滞的 γ 射线剂量可造成造血细胞的凋亡。共济失调-毛细血管扩张突变/p53 肿瘤抑制途径^[4]和 p38/c-jun 基因产物氨基末端激酶途径^[5]是目前发现的哺乳动物体内对抗遗传毒性损伤的重要因子。然而, 遗传毒性损伤所涉及到的分子和(或)基因通路以及它们的作用方式还不是很清楚。本文对生长抑制和 DNA 损伤诱导基因 45 (growth arrest and DNA damage-inducible genes, Gadd45) 在维持基因组稳定性中的作用做一综述。

1 Gadd45 简介

Gadd45 于 1988 年由美国国立卫生研究院的 Smith 和 Fornace 克隆自经紫外线照射后的中国仓鼠卵巢细胞^[6], 由于紫外线照射可以显著诱导其表达而引起人们的关注。Gadd45 来源于第 45 号克隆而最终被命名为 Gadd45, 它包括 Gadd45a、Gadd45b、Gadd45g。Gadd45 编码一个 18×10³ 大小

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2009.02.013

作者单位: 300192 天津, 北京协和医学院, 中国医学科学院放射医学研究所生物学研究室

通信作者: 樊飞跃 (E-mail: faithyfan@yahoo.com)

的酸性蛋白,主要定位于细胞核内^[7]。该蛋白家族是一个 DNA 损伤诱导蛋白,在多种损伤因素如电离辐射、紫外线照射、甲磺酸甲脂、二甲基苯葱、血清饥饿、各种化疗药物以及细胞密度等环境因素和生理因素的作用下,可以 p53 依赖和非依赖的方式表达上调。它还在致瘤反应中对肿瘤的形成有调节作用。同时它还是一个细胞周期依赖性蛋白,随着细胞周期的改变,在 G₁ 期表达量达到最高值而随着细胞周期向 S 期的过渡,其表达量逐渐下降。Gadd45 蛋白家族有一定的同一性,但也不完全相同,对损伤的反应有不同的途径。例如,只有 Gadd45b 蛋白可被转化生长因子 β (transforming growth factor-β, TGF-β) 诱导^[8],而 Gadd45a 基因是 p53 惟一的靶基因^[9-11]。Gadd45 蛋白家族成员独特的作用方式及成员之间的相互联系仍需人们的进一步探讨。

Gadd45 作为第一个被发现的 p53 下游基因,人们对其在维持基因组稳定性中的功能进行了大量的研究。研究发现,当多种 DNA 损伤因素和生长阻滞因素作用于细胞时,可以通过不同的传导通路显著诱导 Gadd45 的表达上调,而表达增加的 Gadd45 蛋白则通过与细胞内其他蛋白之间的相互作用以多种方式参与对细胞基因组稳定性的调节,并籍此参与对肿瘤发生发展的抑制。

2 Gadd45 在维持基因组稳定性中的作用

目前已经知道,诱导表达增加的 Gadd45 在细胞周期调控、DNA 损伤修复、细胞生存、凋亡、衰老等细胞生命活动中具有重要的功能,并由此维持了细胞基因组的稳定性。

2.1 通过调节细胞的生长抑制,维持基因组稳定性

Gadd45 在多种肿瘤细胞系中的表达可以显著抑制细胞的生长,且这一生长抑制可以不依赖 p53 的状态。研究发现,Gadd45 介导的生长抑制与 Gadd45 对细胞周期 G₂/M 期检测点和细胞凋亡的调控密切相关。

2.1.1 调节细胞 G₂/M 期阻滞,抑制细胞生长

在人类细胞中,抑制内源性 Gadd45a、Gadd45b 或 Gadd45g 的表达能削弱紫外线或甲磺酸甲酯损伤后的 G₂/M 期阻滞^[7,12],将 Gadd45a 表达载体显微注射入正常人成纤维细胞,细胞周期阻滞于

G₂/M 期^[12]。在另一项研究中发现,在正常培养条件下异常表达的 Gadd45g 对 HeLa 细胞的周期阻滞作用不明显,然而血清饥饿处理后 Gadd45g 能使 HeLa 细胞停止在 G₂/M 期,并由此产生核内复制。与此相反,有实验室发现,对于骨肉瘤细胞 U2OS 细胞在正常培养条件下,异常表达任何一种 Gadd45 蛋白都可以使细胞阻滞在 G₁/S 或 G₂/M 期;同时他们发现,在肺癌 H1299 和鼠骨髓细胞系 M1 中用异丙基-β-D-硫代半乳糖苷 (isopropyl-β-D-thiogalactoside, IPTG) 诱导表达 Gadd45a、Gadd45b 或 Gadd45g,在无遗传毒性损伤的情况下,可使处于 G₁ 期的细胞增多^[18]。而 Gadd45a 的缺失则使细胞 G₂/M 期检测点异常,细胞 G₂/M 期阻滞功能部分丧失;且 Gadd45a 诱导的 G₂/M 期阻滞需要以 p53 依赖的方式进行。研究表明,在正常细胞内 p21 和增殖细胞核抗原相互作用通常以四聚体的形式存在,同时包含细胞周期蛋白(cyclins)和周期蛋白依赖性激酶。研究发现,3 种 Gadd45 蛋白特异性的与细胞分裂周期相关基因 2 (cell division cycle 2, Cdc2) /cyclinB1 相互作用^[12-13]。Gadd45a 或 Gadd45b 与 Cdc2 相互作用,使 Cdc2/cyclinB1 蛋白复合体解离,形成 Gadd45/Cdc2 复合体, cyclinB1 蛋白游离。解离出的 cyclinB1 蛋白细胞核转位至胞质,并被迅速降解。而新形成的 Gadd45/Cdc2 复合体由于不具有 Cdc2/cyclinB1 蛋白复合体的细胞周期依赖性激酶作用,无法使细胞完成由 G₂ 期向 M 期的过渡,从而诱发细胞 G₂/M 期阻滞。与此相反, Gadd45g 抑制 Cdc2/cyclinB1 激酶活性不需要解离 Cdc2/cyclinB1 蛋白复合体^[7]。由于 Cdc2/cyclinB1 调控细胞周期由 G₂ 期向 M 期过渡,因此 Gadd45 蛋白与 Cdc2 在 G₂/M 检测点上的作用在遗传毒性损伤时起到一定的作用^[7,12]。利用结肠癌细胞系骨髓细胞表达反义 Gadd45 RNA,证实当细胞经紫外线作用后,3 种 Gadd45 蛋白都可以活化 S 和 G₂/M 检测点^[7],然而缺乏 Gadd45a 和 Gadd45b 的骨髓细胞暴露于紫外线 C 和依托泊甙 (VP-16) 时则不发生 G₂/M 阻滞紫外线。这就提示存在依赖或不依赖 Gadd45 的两种 G₂/M 检测点,其中的分子机制有待于阐明。此外, Gadd45g 对 G₂/M 检测点的调控作用也需进一步研究。

Gadd45 介导的 G₂/M 期阻滞是通过与 Cdc2/cyclinB1 复合体的相互作用并以此抑制激酶活性。

它们介导的 G₁ 期阻滞作用还不是很清楚,可能与 p21 的作用有关。

2.1.2 调节细胞凋亡,抑制细胞生长

研究表明, Gadd45 蛋白在调节细胞凋亡中具有重要作用。例如,用反义表达抑制粒细胞性白血病 M1 细胞中 Gadd45b 的表达,可削弱 TGF- β 诱导的细胞凋亡,提示 Gadd45b 是 TGF- β 诱导细胞凋亡的正调控因子^[6]。IPTG 诱导 Gadd45b 的表达增加可促进 M1 细胞凋亡。在野生型小鼠肝细胞中, Gadd45b 对 TGF- β 诱导的细胞凋亡的调控是通过 p38 的活化,而在 Gadd45b^{-/-}小鼠肝细胞中这一作用则被阻断。此外,异常表达 3 种 Gadd45 蛋白均可以诱导 HeLa 细胞的凋亡^[14],并且增强骨髓细胞和肺癌 H1299 细胞的损伤引起的凋亡^[15-16]。研究还发现,乳腺癌易感基因 BRCA-1 诱导表达的 Gadd45a 对乳腺癌细胞的凋亡有促进作用^[17],而 Gadd45g 则对神经细胞的凋亡有调控作用^[8]。此外, Gadd45a 还参与紫外线诱导的角化细胞的凋亡^[19]。

2.2 通过介导 DNA 损伤修复,维持基因组稳定性

DNA 损伤的修复主要包括错配修复、直接修复、切除修复、重组修复、应激反应和易错修复。早期研究发现, Gadd45a 和 Gadd45b 可以与增殖细胞核抗原相互作用,增强细胞对损伤 DNA 的修复能力^[20-21]。随后的研究表明, Gadd45a 与 DNA 损伤后的染色质有较强的亲和力,这种相互作用可以促进多种 DNA 损伤修复原件(如:拓扑异构酶)与损伤 DNA 的结合及其功能的发挥,增强细胞 DNA 损伤修复能力, Gadd45a 还可以与核心组蛋白直接作用,改变染色体的结构,或者直接调节与 DNA 修复有关的染色体结构的重塑,使之松弛,而易于损伤修复蛋白作用于染色体损伤处,增强细胞的 DNA 损伤的修复能力。最近的研究发现, Gadd45a 可以与 p21 相互作用,且 Gadd45a 可能通过这种相互作用参与对核酸切除修复的调节。研究发现, Gadd45a 与 p21 基因同时敲除的小鼠较单纯 Gadd45a 基因敲除的小鼠而言,保留了部分 DNA 损伤的修复能力,且 p21 蛋白在单纯 Gadd45a 基因敲除小鼠的大多数脏器中均呈现高水平表达。Gadd45a 可能通过对 p21 的负性调控而参与 DNA 损伤的修复调节。另外,核转录因子叉头框蛋白 O3 α (FOXO3 α) 还通过对 Gadd45a 表达的调节介导叉头框蛋白 O3 α 在 DNA 损伤后的核酸切除修复功

能,这进一步说明 Gadd45a 在细胞 DNA 损伤的修复中具有重要的作用。此外,目前一项引人注目的研究发现, Gadd45a 通过修复介导的 DNA 去甲基化活化修饰性基因^[22]。Gadd45g 是否也具有 DNA 修复的作用,目前还不清楚。

2.3 Gadd45a 对基因组稳定性的直接调节

Gadd45a 基因敲除小鼠的细胞表现出多种基因组不稳定的现象,如:多极纺锤体以及异倍体的形成、染色体异常、中心体扩增、有丝分裂及胞质分裂的异常等^[21,23-24]。

Gadd45a 可以通过对细胞周期和 DNA 损伤后修复的调节,间接参与 DNA 损伤后基因组稳定性的维持。此外, Gadd45a 还可以直接参与基因组稳定性的维持。中心体的复制在基因组稳定性的维持中具有重要的作用, Gadd45a 通过对中心体复制的调节,直接发挥其维持基因组稳定性的功能。正常情况下,中心体的复制伴随 DNA 的合成发生在细胞周期的 S 期。而在 Gadd45a 基因敲除的细胞中,中心体在 S 期的复制速度较 Gadd45a 野生型细胞变快;且即使在该细胞不进行 DNA 合成的情况下,同样可以发生中心体的复制。这一现象表明, Gadd45a 参与调节中心体的复制,且这种调节作用与 Gadd45a 在一定程度上参与对细胞 G₁/S 检测点的调控相关^[24]。Nek2 是一个特异定位于中心体的苏氨酸/丝氨酸激酶,在中心体复制过程中发挥重要作用。Gadd45a 的诱导表达还可以调节 Nek2 表达增加,进而发挥对中心体复制的调节作用^[25]。近期的研究还发现, Gadd45a 缺失可以导致细胞 S 期检测点功能丧失,从而使 DNA 合成以及中心体复制异常,直接导致基因组不稳定的发生^[26]。

此外, Gadd45a 还参与染色体同源重组的调节, Gadd45a 基因敲除可以导致染色体同源重组的频率增加,从而使基因组不稳定性增强^[27]。

3 Gadd45a 的基因组稳定功能与肿瘤

细胞在受到外界 DNA 损伤因素的作用下,首先进行自我调节——细胞生长抑制和 DNA 损伤的修复,损伤后完全修复的细胞再次进入细胞周期,而无法完全修复的细胞则启动细胞凋亡机制,从而维持细胞群体的基因组稳定性。这一系列自我调节的异常则将导致基因组不稳定的发生,促进细胞的恶性转化。肿瘤抑制因子在致癌性损伤中所发挥的

复杂的监控作用对癌发生很重要,但我们目前对此还知之甚少,其中最具有代表性的是 p53 在肿瘤发生发展中的复杂调控作用。原代小鼠细胞的恶性转化需要活化两个癌基因,但当某些生长调控基因突变后只需要一个癌基因活化^[17,20]。有实验发现,来源于 Gadd45a^{-/-}小鼠的成纤维细胞只要再有 H-ras 的突变就可以发生恶性转化^[20]。但是 Gadd45b 和 Gadd45g 在小鼠成纤维细胞中的单基因转化还有待于研究。同时, Gadd45 蛋白在体内也发挥着调控肿瘤发展的作用。Gadd45a^{-/-}和 Gadd45b^{-/-}小鼠突变频率增加,并且对电离辐射和化学致癌剂的敏感性增加。最近的研究发现, Gadd45a 缺失促进 ras 触发的乳腺肿瘤的形成。这是因为 Gadd45a 缺失细胞凋亡减少,并伴随 C-Jun N 端激酶活化降低,细胞衰老减少,并伴有 p38 激酶活性减低^[20]。Gadd45a 在其他致癌基因引起的乳腺癌中的作用,以及其他 Gadd45 在乳腺癌发生中的作用是今后研究的热点问题。

4 展望

Gadd45 作为损伤信号,在细胞周期阻滞、DNA 修复、细胞存活和细胞凋亡中均发挥着举足轻重的作用。但其中是什么因素决定 Gadd45 蛋白是促进细胞凋亡还是细胞存活目前还不清楚。有观点认为,这与细胞内 DNA 损伤程度有关。对 Gadd45 在环境和生理损伤下维持基因组稳定性作用的深入了解,使我们深刻认识到 Gadd45 家族作为肿瘤细胞生存的重要介导者的无可质疑的角色,及其对肿瘤的化疗、放疗及新药物的开发等产生的深远意义。

参 考 文 献

- [1] Ishikawa K, Ishii H, Saito T. DNA damage-dependent cell cycle checkpoints and genomic stability. *DNA Cell Biol*, 2006, 25(7): 406-411.
- [2] Friedberg EC. DNA damage and repair. *Nature*, 2003, 421(6921): 436-440.
- [3] Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*, 2004, 432(7015): 316-323.
- [4] Cimprich KA, Cortez D. ATR: an essential regulator of genome integrity. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9(8): 616-627.
- [5] Liu J, Lin A. Role of JNK activation in apoptosis: a double-edged sword. *Cell Res*, 2005, 15(1): 36-42.
- [6] Abdollahi A, Lord KA, Hoffman-Liebermann B, et al. Sequence and expression of a cDNA encoding MyD118: a novel myeloid differentiation primary response gene induced by multiple cytokines. *Oncogene*, 1991, 6(1): 165-167.
- [7] Vairapandi M, Balliet AG, Hoffman B, et al. GADD45b and GADD45g are cdc2/cyclinB1 kinase inhibitors with a role in S and G₂M cell cycle checkpoints induced by genotoxic stress. *J Cell Physiol*, 2002, 192(3): 327-338.
- [8] Yoo J, Ghiassi M, Jirmanova L, et al. Transforming growth factor-beta-induced apoptosis is mediated by Smad-dependent expression of GADD45b through p38 activation. *J Biol Chem*, 2003, 278(44): 43001-43007.
- [9] Jung HJ, Kim EH, Mun JY, et al. Base excision DNA repair defect in Gadd45a-deficient cells. *Oncogene*, 2007, 26(54): 7517-7525.
- [10] Desjardins S, Ouellette G, Labrie Y, et al. Analysis of GADD45A sequence variations in French Canadian families with high risk of breast cancer. *J Hum Genet*, 2008, 53(6): 490-498.
- [11] Zhan Q. Gadd45a, a p53 and BRCA1-regulated stress protein, in cellular response to DNA damage. *Mutat Res*, 2005, 569 (1-2): 133-143.
- [12] Wang XW, Zhan Q, Coursens JD, et al. GADD45 induction of a G₂/M cell cycle checkpoint. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(7): 3706-3711.
- [13] Han C, Demetris AJ, Michalopoulos GK, et al. PPARgamma ligands inhibit cholangiocarcinoma cell growth through p53-dependent GADD45 and p21 pathway. *Hepatology*, 2003, 38(1): 167-177.
- [14] Smith GB, Mocarski ES. Contribution of GADD45 family members to cell death suppression by cellular Bcl-xL and cytomegalovirus vMIA. *J Virol*, 2005, 79(23): 14923-14932.
- [15] Liebermann DA, Hoffman B. Gadd45 in the response of hematopoietic cells to genotoxic stress. *Blood Cells Mol Dis*, 2007, 39(3): 329-335.
- [16] Ying J, Srivastava G, Hsieh WS, et al. The stress-responsive gene GADD45G is a functional tumor suppressor, with its response to environmental stresses frequently disrupted epigenetically in multiple tumors. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(18): 6442-6449.
- [17] Tront JS, Hoffman B, Liebermann DA. Gadd45a suppresses Ras-driven mammary tumorigenesis by activation of c-Jun NH2-terminal kinase and p38 stress signaling resulting in apoptosis and senescence. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8448-8454.
- [18] Candal E, Thernes V, Joly JS, et al. Medaka as a model system for the characterisation of cell cycle regulators: a functional analysis of Ol-Gadd45gamma during early embryogenesis. *Mech Dev*, 2004, 121(7-8): 945-958.
- [19] Maeda T, Espino RA, Chomey EG, et al. Loss of p21WAF1/Cip1 in Gadd45-deficient keratinocytes restores DNA repair capacity. *Carcinogenesis*, 2005, 26(10): 1804-1810.
- [20] Vairapandi M, Balliet AG, Formace AJ Jr, et al. The differentiation primary response gene MyD118, related to GADD45, encodes for a nuclear protein which interacts with PCNA and p21WAF1/CIP1. *Oncogene*, 1996, 12(12): 2579-2594.
- [21] Gupta SK, Gupta M, Hoffman B, et al. Hematopoietic cells from gadd45a-deficient and gadd45b-deficient mice exhibit impaired stress responses to acute stimulation with cytokines, myeloblast

- and inflammation. *Oncogene*, 2006, 25(40): 5537-5546.
- [22] Barreto G, Schafer A, Marhold J, et al. Gadd45a promotes epigenetic gene activation by repair-mediated DNA demethylation. *Nature*, 2007, 445(7128): 671-675.
- [23] Bulavin DV, Kovalsky O, Hollander MC, et al. Loss of oncogenic H-ras-induced cell cycle arrest and p38 mitogen-activated protein kinase activation by disruption of Gadd45a. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(11): 3859-3871.
- [24] Hollander MC, Fornace AJ Jr. Genomic instability, centrosome amplification, cell cycle checkpoints and Gadd45a. *Oncogene*, 2002, 21(40): 6228-6233.
- [25] Wang X, Wang RH, Li W, et al. Genetic interactions between Brcal and Gadd45a in centrosome duplication, genetic stability, and neural tube closure. *J Biol Chem*, 2004, 279 (28): 29606-29614.
- [26] Hollander MC, Philburn RT, Patterson AD, et al. Genomic instability in Gadd45a-/- cells is coupled with S-phase checkpoint defects. *Cell Cycle*, 2005, 4(5): 704-709.
- [27] Bishop AJ, Hollander MC, Kosaras B, et al. Atm-, p53-, and Gadd45a-deficient mice show an increased frequency of homologous recombination at different stages during development. *Cancer Res*, 2003, 63(17): 5335-5343.
- [28] Lundberg AS, Hahn WC, Gupta P, et al. Genes involved in senescence and immortalization. *Curr Opin Cell Biol*, 2000, 12(6): 705-709.
- [29] Tront JS, Hoffman B, Liebermann DA. Gadd45a suppresses Ras-driven mammary tumorigenesis by activation of c-Jun NH2-terminal kinase and p38 stress signaling resulting in apoptosis and senescence. *Cancer Res*, 2006, 66(17): 8448-8454.
- (收稿日期: 2008-11-30)

微小 RNAs 在分子放射生物学中的研究进展

周冲 王利利 周菊英

【摘要】 微小 RNAs(miRNAs) 是一类新近发现的能调节基因表达的短小非编码 RNA。miRNAs 通过负性调节靶基因, 在辐射诱导的凋亡、辐射耐受性、旁观者效应等辐射反应中起重要作用。越来越多的证据表明, miRNAs 与放射治疗所致的辐射生物效应相关。miRNAs 有可能成为改善放射治疗肿瘤疗效的潜在新靶点。

【关键词】 微 RNAs; 基因表达调控; 辐射效应; 放射疗法

Progress of microRNAs in molecular radiobiology

ZHOU Chong, WANG Li-li, ZHOU Ju-ying

(Department of Radiation Oncology, The First Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215006, China)

【Abstract】 MicroRNAs(miRNAs) are recently identified short non-coding RNAs that down-regulate gene expression and play an important role in components of the radiation-induced radiobiologic response, such as apoptosis, radiation tolerance and bystander effects. Accumulating evidence suggests that miRNAs may be associated with the responses of cells to radiation treatment. MiRNAs may serve as potential new targets for co-therapies aiming to improve the effects of radiotherapy in cancer patients.

【Key words】 MicroRNAs; Gene expression regulation; Radiation effects; Radiotherapy

辐射可以引起细胞周期阻滞、凋亡、纤维化、致癌等一系列生物反应, 其中涉及到众多辐射诱导的基因表达改变。而 miRNAs 是新近发现的一类长度约 22 个核苷酸的非编码小 RNA, 广泛参与基因表达调控。因此, 研究 miRNAs 如何参与辐射所致的生物学反应对于进一步揭示辐射的分子放射

生物学机制及潜在的临床应用价值具有重要意义。

1 miRNAs 的生物学特性

1.1 miRNAs 的发现

1993 年, Lee 等^[1] 在秀丽新小杆线虫中发现了一个能调控胚胎发育的基因 lin-4, 该基因不编码蛋白质, 而表达一种长度约 22 个核苷酸的小分子 RNA。2000 年, Reinhart 等^[2] 在秀丽新小杆线虫中又发现了另一个小分子 RNA 基因 let-7。随