

组蛋白乙酰化与肿瘤的相关研究

汪秀伟 综述, 陈健康 审校

(安徽省芜湖市第二人民医院检验科 241000)

关键词: 乙酰化作用; 肿瘤; 组蛋白乙酰化转移酶; 组蛋白去乙酰化酶**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.10.038**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2011)10-1100-02

癌症可以源于表观遗传和遗传的异常导致的基因表达和功能的失调,表观遗传学机制所致的基因沉默现在已经成为肿瘤发生的 1 个重要的因素^[1]。通过表观遗传学机制导致的基因异常转录的沉默,例如 DNA 甲基化,组蛋白转录后修饰,已经成为癌细胞的 1 种标志。和突变与缺失引起的遗传异常不同的是,表观改变并没有涉及任何目的基因结构的改变。组蛋白的乙酰化是组蛋白转录后修饰的 1 种重要形式,肿瘤发生发展过程中,组蛋白的修饰出现异常是 1 个正在受到密切关注的方向,尤其是组蛋白乙酰化和去乙酰化异常的研究最多。而组蛋白乙酰化状态取决于组蛋白乙酰化转移酶(HAT)和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)之间的活性竞争。本文从 HAT、HDAC 与肿瘤发生、发展的关系作一综述,阐述组蛋白乙酰化在肿瘤发生、发展中起的作用。

1 组蛋白乙酰化修饰

表观遗传修饰因子的失调在许多肿瘤中都被证实,许多由于突变、缺失,或者过表达引起的组蛋白修饰蛋白功能的紊乱已经成为肿瘤形成表观遗传影响因子的 1 个重要方面^[2]。染色质是由 DNA、组蛋白和非组蛋白组成,其基本大的重复单位是核小体,核小体是由 H2A、H2B、H3、H4 各 2 个组成的八聚体,每一个组蛋白的核心大约由 146 个碱基的 DNA 缠绕 2 次。组蛋白的氨基末端能有很多种修饰,例如在特定氨基酸残基上的磷酸化、泛素化、乙酰化和甲基化等。在表观遗传学异常的过程中,组蛋白修饰毫无疑问起着重要的作用。在癌细胞中,乙酰化和甲基化这两种组蛋白修饰与临床病理学表观遗传学失调有着联系。特别是组蛋白 H3 和 H4 核心的特殊残基乙酰化和甲基化的丧失已经被证实是肿瘤细胞的标志物^[3]。

组蛋白的乙酰化在维持染色质的结构和功能方面起着重要的作用,组蛋白的乙酰化依赖两种酶家族的活性,即 HAT 和 HDAC,两者相反的功能共同支配着组蛋白的乙酰化。

2 HATs 与癌症

HAT 的 3 个主要家族: MOZ/YBF2/SAS2/TIP60 (MYST) 家族, GCN5-N-乙酰化转移酶 (GNAT) 家族, CBP/p300 家族, 可以把乙酰基转移到组蛋白核心核小体的赖氨酸残基上。另外, HATs 例如 PCAF、p300 和 CBP, 可以使多数非组蛋白的蛋白质乙酰化, 这些在肿瘤形成的过程中都起着重要的作用^[4]。

在血液和实体癌症中, 通过基因突变或者病毒癌基因导致 HAT 活性的改变已有相关报道。例如腺病毒 E1A、SV40T 抗原蛋白和 p300/CBP, 其相互作用对于细胞转化是很重要的^[5]。这些病毒癌蛋白结合到 p300 和 CBP 可以导致组蛋白 H3 赖氨酸 18 的低乙酰化, 随之而来的这些 HATs 重新分配到少数几个基因的启动子区, 而这些基因可以促进细胞的生长、分化, 基因特定的转录激活^[6-7]。p300 的歧义突变在结直

肠、胃部、乳腺和前列腺癌症的实体瘤中也被证实^[8]。Tip60 是 1 种 HAT, 在调节肿瘤发生中起着重要的作用, 而这种作用参与调节信号涉及到 DNA 损伤和调节 p53、Myc 的转录激活^[9]。然而, Tip60 介导的 p53 乙酰化影响着对于特定基因启动子的 p53 特殊性, 直接导致细胞周期停滞而凋亡^[10]。Tip60 表达的降低导致 p53 的低乙酰化和凋亡信号的缺陷, 推断恶性转变潜能的增加。Tip60 是肿瘤抑制蛋白, 单等位基因人类 Tip60 基因缺失经常出现在淋巴瘤、乳腺癌、头颈部肿瘤中。此外, 在 B 细胞淋巴瘤中, 运用 Eμ-myc 模型的基因学研究表明 Tip60 抑制 myc 介导的淋巴瘤形成^[11]。

和 HATs 有关的染色体易位以及形成的融合蛋白在急性白血病的发生、发展中都有研究。在急性髓细胞性白血病 (AML) 和急性淋巴细胞白血病 (ALL) 中, 这种易位已有研究, 导致的融合蛋白由 CBP 和混合型白血病 (MLL) 组成 (MLL-CBP)。在急性髓细胞性白血病形成过程中, 这种融合蛋白的机制还没有明确, 但可能的机制是与 CBP 介导的染色质重塑的混合性白血病目的基因的下调有关。MLL 也可能通过 t(11;22)(q23;p13) 易位异常融合到 AML 的 p300。在 AML 中, 染色体易位 t(8;16)(p11;p13) 可以引起 MOZ 基因和 CBP 的融合, 这种融合蛋白可以增加 NF-κB 调节的基因表达^[12]。TIF2 是另外 1 种 HAT, 在 AML 和 MLL 中也被发现^[13]。

3 HDACs 和癌症

HDACs 的作用是和 HATs 的活性相反的, 它可以通过使乙酰基从组蛋白尾部赖氨酸残基的移动和非组蛋白底物的去乙酰化来调节转录。HDACs 有 4 个类型: I 型包括 HDAC1、2、3、8(位于胞核); II 型包括 HDAC4、5、6、7、9、10(在胞核和胞浆); III 型包括 SIRT1~7(sirtuins); IV 型包括 HDAC11, 它可以表现 I、II 型 HDACs 的特征^[14]。I、II、IV 型在序列和结构上都有同源性, 而它们的催化活性需要锌离子的参与。相反, 去乙酰基酶 SIRT 家族和 I、II、IV 型在序列和结构没有相似性, 需要 NAD⁺ 参与其催化活性。I 型 HDACs 是核蛋白, 被认为是主要的调节组蛋白乙酰化和染色质结构^[15]。在体外实验中, 阻断 HDAC2 和 HDAC1 可以抑制特定结肠癌细胞的增殖^[16]。相反的, 阻断 HDAC3 在抑制不同结肠癌细胞的生长中有着更大的作用^[17]。此外, 阻断 HDAC2 和 HDAC3 诱导 DNA 损伤和相伴的凋亡^[18]。II 和 IV 型 HDACs 主要在胞浆中, 可能优先导致非组蛋白蛋白质的去乙酰化。尽管已证实, HDAC 抑制剂诱导的染色质重塑、基因表达的改变和凋亡之间有联系^[19]。但是也有学者报道了改变非组蛋白蛋白质的乙酰化是光谱 HDACi 1 个主要的效应机制。阻断特定 II 型 HDACs 家族可以表明这个家族蛋白的不同, 阻断 HDAC4 抑制细胞增殖和诱导凋亡, 然而阻断内皮细胞的 HDAC7 不能影响细胞的生长和生存, 但是可以抑制细胞的转移和毛细血管结

构的形成^[20-21]。II 型 HDACs 在调节血管形成方面也有作用, 可以通过阻断 HDAC6、10 导致 VEGFR1、2 的缺失^[22]。然而, 功能的研究表明, I 型 HDACs 主要是调节细胞的增殖和凋亡, 而 II 型 HDACs 更多的是调节细胞的转移和血管的形成。

虽然 III 型 HDACs 和其他几种没有同源性, 但是它可能在调节肿瘤的发生、发展中也起着相应的作用。Sirtuins 能诱导包括组蛋白在内的蛋白底物的去乙酰化和介导 ADP 核糖基化^[23]。然而, Sirtuin 可能会调节细胞衰老、DNA 修复、染色体稳定性、细胞周期进程和一些重要蛋白例如 p53、p73、pRb、NF- κ B 以及 Foxo 家族的转录活性。SIRT1、2、3、7 在多种肿瘤过表达。SIRT1 的过表达可以通过调节组蛋白去乙酰化、组蛋白甲基化、启动子的甲基化以及阻止肿瘤抑制因子基因的转录来阻止凋亡, 通过阻止细胞衰老和分化促进癌细胞生长^[24]。其通过阻止内皮细胞衰老, 促进内皮细胞生长, 从而促进肿瘤血管的形成。而在人类胶质瘤细胞株中, SIRT2 的重表达可以降低细胞的集落形成能力, 也说明在一定的情况下, Sirtuins 在特定的情况下也行使肿瘤抑制因子的功能^[25]。目前关于 Sirtuins 在肿瘤形成中起着怎样的作用, 以及是作为癌基因还是抑癌基因尚有争议, 而 HDAC 功能的改变可能在肿瘤发生、发展的过程中有着相应的作用。

4 总结与展望

组蛋白乙酰化越来越成为癌症研究和治疗中的 1 个热点, 虽然关于 HDAC 在肿瘤发生、发展中的作用还有一些不明确, 但 HAT 和 HDAC 抑制剂已经用于体外的癌细胞和体内的肿瘤模型。总之, 表观遗传学及其机制研究是除遗传学研究外的又一研究热点。越来越多的证据表明, 肿瘤的形成不仅受遗传学修饰的影响, 同时也受到表观遗传修饰的影响, 后者在肿瘤进展中同样具有非常重要的作用。

参考文献

- [1] Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer[J]. *Cell*, 2007, 128(4):683-692.
- [2] Miremadi A, Oestergaard MZ, Pharoah PD, et al. Cancer genetics of epigenetic genes[J]. *Hum Mol Genet*, 2007, 16(1):28-49.
- [3] Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(4):391-400.
- [4] Wang GG, Allis CD, Chi P. Chromatin remodeling and cancer, Part I: Covalent histone modifications[J]. *Trends Mol Med*, 2007, 13(9):363-372.
- [5] Ellis L, Atadja PW, Johnstone RW. Epigenetics in cancer: targeting chromatin modifications[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(6):1409-1420.
- [6] Horwitz GA, Zhang K, McBrien MA, et al. Adenovirus small e1a alters global patterns of histone modification[J]. *Science*, 2008, 321(5892):1084-1085.
- [7] Ferrari R, Pellegrini M, Horwitz GA, et al. Epigenetic reprogramming by adenovirus e1a[J]. *Science*, 2008, 321(5892):1086-1088.
- [8] Davis PK, Brackmann RK. Chromatin remodeling and cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2003, 2(1):22-29.
- [9] Squatrito M, Gorrini C, Amati B. Tip60 in DNA damage response and growth control: many tricks in one HAT[J]. *Trends Cell Bi-*

ol, 2006, 16(9):433-442.

- [10] Avvakumov N, Côté J. The MYST family of histone acetyltransferases and their intimate links to cancer[J]. *Oncogene*, 2007, 26(37):5395-5407.
- [11] Gorrini C, Squatrito M, Luise C, et al. Tip60 is a haplo-insufficient tumour suppressor required for an oncogene-induced DNA damage response[J]. *Nature*, 2007, 448(7157):1063-1067.
- [12] Chan EM, Chan RJ, Comer EM, et al. MOZ and MOZ-CBP cooperate with NF-kappaB to activate transcription from NF-kappaB-dependent promoters[J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(12):1782-1792.
- [13] Liang J, Prouty L, Williams BJ, et al. Acute mixed lineage leukemia with an inv(8)(p11q13) resulting in fusion of the genes for MOZ and TIF2[J]. *Blood*, 1998, 92(6):2118-2122.
- [14] Gluzak MA, Seto E. Histone deacetylases and cancer[J]. *Oncogene*, 2007, 26(37):5420-5432.
- [15] Weichert W, Röske A, Niesporek S, et al. Class I histone deacetylase expression has independent prognostic impact in human colorectal cancer: specific role of class I histone deacetylases in vitro and in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(6):1669-1677.
- [16] Wilson AJ, Byun DS, Popova N, et al. Histone deacetylase 3 (HDAC3) and other class I HDACs regulate colon cell maturation and p21 expression and are deregulated in human colon cancer[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(19):13548-13558.
- [17] Bhaskara S, Chyla BJ, Amann JM, et al. Deletion of histone deacetylase 3 reveals critical roles in S phase progression and DNA damage control[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(1):61-72.
- [18] Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(9):769-784.
- [19] Peart MJ, Smyth GK, van Laar RK, et al. Identification and functional significance of genes regulated by structurally different histone deacetylase inhibitors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(10):3697-3702.
- [20] Wilson AJ, Byun DS, Nasser S, et al. HDAC4 promotes growth of colon cancer cells via repression of p21[J]. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(10):4062-4075.
- [21] Mottet D, Bellahcène A, Pirotte S, et al. Histone deacetylase 7 silencing alters endothelial cell migration, a key step in angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2007, 101(12):1237-1246.
- [22] Park JH, Kim SH, Choi MC, et al. Class II histone deacetylases play pivotal roles in heat shock protein 90-mediated proteasomal degradation of vascular endothelial growth factor receptors[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 368(2):318-322.
- [23] Michan S, Sinclair D. Sirtuins in mammals: insights into their biological function[J]. *Biochem J*, 2007, 404(1):1-13.
- [24] Huffman DM, Grizzle WE, Bamman MM, et al. SIRT1 is significantly elevated in mouse and human prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(14):6612-6618.
- [25] Saunders LR, Verdin E. Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging[J]. *Oncogene*, 2007, 26(37):5489-5504.

(收稿日期: 2011-02-01)