

hpc2 研究进展*

唐靖 刘靖华 姜勇**

(南方医科大学病理生理学教研室, 广东省功能蛋白质组学重点实验室, 广州 510515)

摘要 生物个体的胚胎发育以及细胞的增殖、分化, 都同时受到多种基因的严格调控, *PcG* 基因家族就是一类重要的发育相关基因。而 *hPc2* 基因是人 *PcG* 基因家族中的一个重要成员, 其编码的 HPC2 蛋白, 不仅可以和 HPH、BMI-1 以及 RING1 等其他人类 *PcG* 蛋白结合形成 HPC/HPH *PcG* 复合体, 以蛋白复合体的形式参与对 *homeotic* 基因的表达抑制, 以维持机体的正常发育以及细胞的增殖和定向分化, 还发现它能与其他多种蛋白质相结合, 提示 HPC2 可能具有多种功能。因此, 对 *hPc2* 的深入研究不仅有助于进一步阐明 *PcG* 基因家族的作用机理, 扩展人们对基因表达调控的认识, 还有助于发现 *PcG* 基因家族与其他信号转导通路的联系, 更好地理解细胞信号网络系统。

关键词 *homeotic/Hox* 基因, *PcG* 蛋白, *hpc2* 基因, 基因表达, 信号转导

学科分类号 Q288

细胞内存在多条信号通路以调控细胞受到内外环境刺激所产生的各种细胞反应, 从而促使细胞分化、迁移、增殖、生长阻滞或凋亡。所有这些通路最后都是通过特定基因的活化或抑制, 来诱导正确的细胞反应。*homeotic/Hox* 基因就是一类在决定细胞的定向分化与增殖, 以及调控机体组织器官的发育方面起决定性作用的基因^[1]。无论是在果蝇, 还是在脊椎动物中, *homeotic/Hox* 基因都是沿着胚胎发育的前后轴表达在特定的区域, 而 *homeotic/Hox* 基因的这种“时空”表达模式, 是通过 *PcG* (polycomb group)/*TrxG* (Trithorax group) 蛋白的相互拮抗作用来协调完成的。在脊椎动物、果蝇甚至植物中, *PcG/TrxG* 蛋白组成了一套在进化上十分保守的细胞记忆系统, 从而使得 *homeotic/Hox* 基因在机体发育过程中保持稳定, 并且在细胞中一代代传递下来。因而, 当 *PcG* 基因发生突变时, 会引起 *homeotic/Hox* 基因的异常表达, 并最终导致机体发育异常和畸形。另外在哺乳动物, *PcG* 基因突变还会导致细胞内促癌基因表达升高, 甚至肿瘤发生^[2]。HPC2 就是由 *hPc2* (human homologue of polycomb 2) 基因编码的一种重要 *PcG* 蛋白。研究发现, HPC2 蛋白可与 RING1 等 *PcG* 蛋白结合, 共同组成 *PcG* 蛋白复合物, 从而以多分子蛋白复合体的形式执行对靶基因的抑制功能。另外, 无论是在体内还是在体外, HPC2 蛋白都能和羧基端结合蛋白 (C-terminal binding protein, CtBP)、KyoT 等蛋白质结合, 提示 HPC2 除了参与对 *homeotic* 基因的抑制以外, 还可能存在着另外一些功能。本文主要阐述

目前有关 HPC2 蛋白所取得的一些研究进展。

1 *PcG* 家族概述

PcG 基因最初是在果蝇体内鉴定的, 迄今已发现 30 ~ 40 种 *PcG* 基因, 它们协同作用以维持 *homeotic/Hox* 基因的抑制状态。*homeotic/Hox* 基因的表达模式最初是由 *gap* 以及 *pair-rule* 基因家族编码的蛋白质所调控的。但这一调控作用在胚胎发育过程中只起很短暂的作用。研究发现在果蝇胚胎生成约 4 h 后, *gap* 及 *pair-rule* 基因家族的表达就已经关闭。对于已建立起来的 *homeotic/Hox* 基因表达模式是由 *PcG* 及 *TrxG* 蛋白来继续维持的^[3]。因此, 在 *PcG* 蛋白功能丧失的突变体中, *homeotic/Hox* 基因的表达模式最初能正确建立, 但随着 *gap* 以及 *pair-rule* 基因表达的衰退, *homeotic/Hox* 基因腹段的界限就不能维持, 并向腹段移动, 这就导致了背段 *homeotic/Hox* 基因的突变, 出现了异常 *homeotic/Hox* 基因表达。另外 *PcG* 蛋白的一个显著特征就是通过形成多蛋白复合体来执行功能, 这些复合体与染色质结合形成独特且不连续的核蛋白结构称为 *PcG* 体^[4]。这些 *PcG* 体在核内并不是随机分布的, 而是位于细胞核内的一些特定区域, 但这

* 国家重点基础研究发展项目 (973) (2002CB513000), 国家高技术 (863) 计划 (2001AA234061), 国家杰出青年科学基金 (39925014) 和国家自然科学基金重点资助项目 (30030060)。

** 通讯联系人。

Tel: 020-61648231; Fax: 020-87705671

E-mail: yjiang@fimmu.com

收稿日期: 2004-06-21, 接受日期: 2004-07-30

些特定区域的核定位目前还存在着一些争议. 而与 PcG 蛋白复合体特异结合的 DNA 序列称为 PcG 蛋白反应元件 (polycomb response element, PRE)^[5]. 但当 PcG 蛋白复合体与 PREs 特异结合后, 如何完成对靶基因的调控, 目前尚不清楚. 可能通过以下几种机制: a. 以多蛋白复合体的形式与 *homeotic/Hox* 基因转录调控区内的 PREs 结合, 将受控 DNA 所在的染色质包装成“异染色质”结构, 进而阻碍特定转录因子进入 DNA 调控区; b. 稳定核小体的排列从而防止复合体 (如 SWI-SNF) 对核小体的重塑; c. 通过与 TAF II 蛋白结合抑制转录因子介导的转录活性; d. 改变组蛋白的乙酰化; e. 干扰启动子与增强子之间的相互作用; f. 形成沉默子-启动子复合体. 这些作用通常是通过 PcG 蛋白与 PRE 结合来介导的, 但也有研究发现 PcG 蛋白还结合在 PRE 以外的一些核心启动子上, 这些位点具有重要的功能, 在某些情况下, 可能协助上游的 PRE 发挥作用^[6].

2 hpc2 基因及蛋白质的一般特点

Polycomb (Pc) 基因是 *PcG* 基因家族中的一员, 而人 *hPc* 与果蝇 *Pc* 基因属同源基因. 目前已发现 *hPc* 基因有三个亚类, 即 *hPc1*^[7]、*hPc2*^[8] 和 *hPc3*^[9]. HPC1 蛋白和 HPC2 蛋白完全相同的区域只有 25%, 但两者的相似性达 80%, 它们的同源性高度集中在两者保守的羧基端区域^[8]. HPC2 和 HPC3 完全相同的氨基酸序列占 32%, 但在两者氨基端共同的染色质结构域, 同源性达 72%. *hPc2* 基因最初是在 1997 年由 Otte 等发现, 其全长编码序列为 1 677 bp, GC 碱基含量高达 64%, 定位于

核染色体 17q25.3, 编码的 HPC2 蛋白含有 558 个氨基酸 (图 1). HPC2 的 mRNA 水平在正常人体组织中表达量差异不大, 相比之下, 在胸腺和周围血细胞中含量较高, 在脾脏、前列腺、睾丸、卵巢、小肠中含量中等, 在结肠中含量较低. 而 HPC2 的 mRNA 水平在肿瘤细胞系中的差异比较明显. 如 HPC2 mRNA 在人骨髓瘤 U2-OS 细胞, 腺癌 SW480 细胞系中含量丰富, 而在 Burkitt 氏淋巴瘤 Raji 以及人肺小细胞癌细胞系中几乎检测不到. 近两年来有学者认为 HPC2 是一种 SUMO (small ubiquitin-related modifier) E3. SUMO 称为小泛素相关修饰物, 其在结构以及结合靶蛋白的机制上与泛素相似. 在哺乳动物中存在着三种 SUMO 异构体, SUMO-1、SUMO-2、SUMO-3. 但目前还不清楚这三种异构体是否存在着功能上的重要区别, 并且与泛素化相比, 人们对 SUMO 化 (sumoylation) 的意义所知甚少. 推测当某一蛋白质发生 SUMO 化以后, 能引导该蛋白质到达特定的亚细胞位点. 另外, 近来还发现 SUMO 化能够调控多种转录因子的活性, 包括 P53 和 SP3^[10]. 而在针对 HPC2 的研究中发现 HPC2 能够募集共转录因子 CtBP 到 PcG 体, 并发现 CtBP 的一个特异赖氨酸位点能够被 SUMO 化. 在体外 CtBP 的 SUMO 化至少需要 SUMO E1、SUMO E2 (Ubc9) 以及 SUMO-1. 而 HPC2 能显著促进 CtBP 的 SUMO 化, 在体内这可能是由于 HPC2 能够同时募集 CtBP 和 SUMO E2 到 PcG 体上, 从而把底物和 SUMO E2 联系到一起, 促发 CtBP 上的 SUMO 化. 这些结果表明 HPC2 是一种 SUMO E3, 并提示 PcG 体可能是一个 SUMO 中心^[11].

MELPAVGEHV FAVESIEKKR IRKGRVEYLV KWRGWSPKYN TWEPEENILD PRLLIAFQNR	60
ERQEQLMGYR KRGPKPKPLV VQVPTFARRS NVLTGLQDSS TDNRAKLDLG AQGGKGQHGY	120
ELNSKKHHQY QPHSKEGKPR PPGKSGKYYY QLNSKKHHPY QPDPKMYDLQ YQGGHKEAPS	180
PTCPDLGAKS HPPDKWAQGA GAKGYLGAVK PLAGAAGAPG KGSEKGPPNG MMPAPKEAVT	240
GNGIGGKMKI VKNKNKNGRI VIVMSKYMEN GMQAVKIKSG EVAEGEARSF SHKKRAADER	300
HPPADRTFFK AAGAEKKVE APPKRREEEV SGVSDPQPQD AGSRKLSPTK EAFGEQPLQL	360
TTKPDLLAWD PARNTHPPSH HPHPHPHHH HHHHHHHHAV GLNLSHVRKR CLSETHGERE	420
PCKKRLTARS ISTPTCLGGS PAAERPADLP PAAALRQPEV ILLDSDLDEP IDLRVSKSRS	480
EAGEPPSSLQ VKPETPASAA VAVAAAAAPT TTAEKPPAEA QDEPAESLSE FKPFPGNIII	540
TDVTANCLTV TFKEYYTV	558

Fig. 1 Amino acid sequence of HPC2^[8,12]

图 1 HPC2 蛋白一级结构图^[8,12]

阴影部分依次表示 HPC2 蛋白的 N 端染色质结构域 (方框标示)、CtBP 结合域 (下划线标示), 以及 C 端 COOH 盒 (双下划线标示).

有关 HPC2 蛋白的细胞内定位, 目前还存在着一些争议. 1998 年, Saurin 等^[4]运用免疫荧光原位杂交的方法, 在部分细胞系中发现 HPC2 与 BMI-1 (B-cell-specific moloney murine leukemia virus integration site 1)、RING1 (ring-finger protein 1)、HPH (human homolog of Polyhomeotic) 三种 PcG 蛋白, 以 PcG 多蛋白复合体的形式定位于 1 号染色体着丝点附近的异染色质区域 (1q12), 以及其他在序列上与 1q12 具有相关性的染色质区域. 在免疫荧光显微镜下, 呈现细胞核内的散在小颗粒分布. 但近来也有研究发现 HPC2、HPH1、BMI-1 以及 RING1 四种 PcG 蛋白高度集中在染色质外周间隙 (perichromatin compartment), 形成高度浓缩染色质区域的边界. 另外在染色质内间隙 (interchromatin space) 也发现了上述 PcG 蛋白, 但浓度只有染色质外周间隙区域的 1/5 ~ 1/10. 然而在染色质高度浓缩的区域并没有发现 PcG 蛋白的存在^[13].

虽然目前对 HPC2 蛋白的核内定位还并不十分清楚, 但对 HPC2 蛋白的结构特点已有比较统一的认识. HPC2 至少有三个明确的功能结构域^[14]: 一是位于氨基端的染色质结构域, 是介导 Pc 蛋白与染色质结合必不可少的结构域; 二是位于羧基端尾部高度保守的 COOH 盒, 该功能域可以和 RING1 结合, 在体内也可以和核小体的核心颗粒结合, 同时该结构域也是 HPC2 抑制功能必不可少的结构域; 三是位于羧基端可以和 CtBP 特异结合的一个 6 氨基酸基序, 称为 CtBP 结合域 (C-terminal binding protein binding domain, CBD).

3 HPC2 突变对细胞的影响

HPC2 蛋白的羧基端是其发挥抑制功能必不可少的结构域, 因此羧基端缺失的 HPC2 突变体- Δ HPC2 就丧失了抑制靶基因转录的功能. 但该突变体氨基端的染色质结构域还存在, 所以其仍然具有结合染色质的能力. 因而在细胞内高度表达这种 Δ HPC2, 就可以与细胞内源性的 HPC2 蛋白竞争结合 PRE, 从而干扰正常内源性 HPC2 蛋白的功能. 有研究报道, 可能由于 Δ HPC2 的竞争性拮抗作用, 在 C57MG、NIH3T3 以及 U-2 OS 细胞中高度表达 Δ HPC2 能够引起不完全的细胞形态改变. 如正常培养的 C57MG 细胞呈骰子形, 而转染 Δ hPc2 基因后, C57MG 细胞呈现线性形态. 进一步研究证实, 在由于受到 Δ HPC2 干扰而发生形态改变的细胞中,

促癌基因 *c-myc* 的表达明显升高. 另外 Δ HPC2 在 Rat 1a 细胞 (一种成纤维细胞系) 中表达, 可以使细胞呈现锚定-非依赖生长 (anchorage-independent growth), 而且在这种情况下撤离血清还可以导致细胞凋亡. 这与单独的 *c-myc* 过度表达引起的 Rat 1a 细胞锚定-非依赖生长一致^[8]. 最近有研究显示, HPC2 还能与转录因子 E2F (elongation 2 factor)、RB (retinoblastoma) 以及另一种 PcG 蛋白形成复合物, 与 RB-E2F 一起协同诱导 G2/M 细胞周期的停滞. 这一过程主要是通过抑制细胞周期的周期素 A (cyclin A) 和 *cdc2* (cell division control 2) 的启动子来实现的^[15]. 因此, 在 HPC2 发生突变的细胞中, 除了出现上述改变以及 *homeotic/Hox* 异常表达以外, 细胞周期也会出现相应改变. 同时这也说明 PcG 蛋白家族属于一类通用的转录调节因子, 即除了调控 *homeotic/Hox* 基因的表达模式外, 还同时参与了对其他多种基因的调控.

4 HPC2 在 PcG 蛋白复合物中的作用

PcG 蛋白家族的一大特点就是以多蛋白质复合体的形式发挥作用, 在人类至少存在两种不同的 PcG 蛋白质复合物^[16]. 一种被称为 EED/EZH2 PcG 复合物, 包含有 EED (embryonic ectoderm development)、EZH2 (human homolog of enhancer of Zeste2) 和 YY1 (yin-yang transcription factor 1) 三种 PcG 蛋白; 另一种是 HPC/HPH PcG 复合物, 主要包含有 HPC (human homolog of Polycomb)、HPH、BMI1 和 RING1 四类 PcG 蛋白 (图 2). PcG 蛋白就是以这种多蛋白质复合体的形式对靶基因产生抑制效应, 但有关 PcG 蛋白复合物是如何与 DNA 结合并对目的基因产生抑制效应却一直是个谜, 因为大多数 PcG 蛋白都不能和 DNA 直接结合. 早期的研究发现, 果蝇 PHO (哺乳动物 YY1 蛋白同源物) 具有和特异 DNA 序列结合的结构域^[17], 由此推测 PHO 可能先与 PRE 特异结合, 然后再募集其他 PcG 蛋白形成 PcG 蛋白复合物, 但直到目前也没有发现 PHO 具有与其他 PcG 蛋白特异性结合的能力, 由此也否定了这一推测^[18]. 也有文献报道 MEL18 蛋白能特异性结合 DNA^[19], 但也没有发现 MEL18 蛋白具有在 PRE 上募集其他 PcG 蛋白并形成 PcG 复合物的能力. 总的来说, 就 PcG 蛋白复合物如何与 PRE 特异性结合, 目前尚无确切的解释.

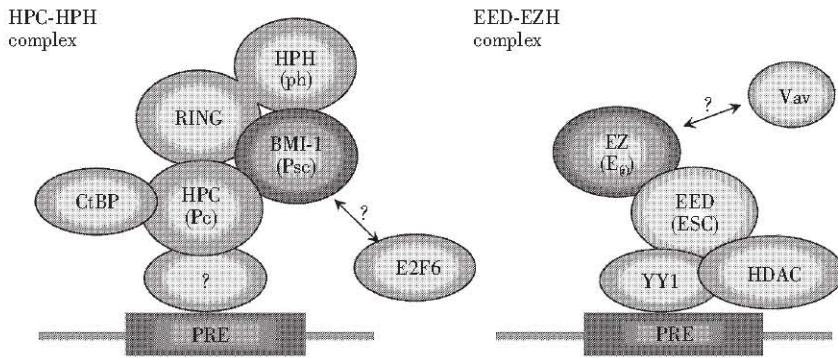


Fig. 2 Composition of human polycomb-group complex^[20]

图2 PcG 蛋白复合物^[20]

但近来有研究发现,无论是在体内还是在体外,hPc2 都能与一种具有 DNA 修饰作用的组蛋白赖氨酸甲基转移酶(histone lysine methyltransferase, HMTase) SUV39H1 特异性结合,从而参与介导 PcG 蛋白复合体与特异 DNA 序列之间的结合^[13]. HPC2 与 SUV39H1 结合部位是位于 HPC2 的 CBD 结构域和 COOH 盒之间的一个区域.而 SUV39H1 已知有两个结构域,一个是 M31/HP1 β (果蝇 HP1 蛋白在小鼠的同源物)提供反应界面的氨基端染色质结构域,另一个是含有催化基元,具有组蛋白赖氨酸甲基活性的羧基端 SET 结构域^[21].参与和 HPC2 结合的部位是 SUV39H1 氨基端尾部以及邻近的染色质区域.另外还发现,过度表达 SUV39H1 可能改变 HPC2 以及其他除 HPC1 以外所有 HPC/HPH PcG 蛋白复合体成员在核内的定位,使 HPC/HPH PcG 蛋白复合体,在核内由小颗粒的散在分布变为集中地分布在核的 1q12,以及 1q12-like 的着丝粒周围的异染色质区域.这些区域的一个显著特征就是组蛋白 H3-K9 的甲基化.当过度表达 SET 结构域缺失,失去组蛋白-赖氨酸甲基转移酶活性的 SUV39H1 时,就不再出现上述变化,由此说明,HMTase 对这种 HPC/HPH PcG 复合体核内移位现象的发生具有重要作用,并且目前在 HeLa 细胞以及 U-2 OS 细胞系中已经发现了这种内源性的 HMTase 活性.由此推测 HPC2 和 SUV39H1 对 PcG 介导的染色质抑制状态的形成起到了决定性作用.首先 SUV39H1 与 HPC2 发生特异性结合,然后由一种未知的蛋白(X/1q12)特异性地引导 SUV39H1 与 hPc2 到达 1q12 或 1q12-like 染色体位点.紧接着 SUV39H1 就在组蛋白 H3-K9 添加甲基基团,完成第一个甲基化以后, SUV39H1 又在邻近的核小体上继

续添加甲基基团,而 1q12 和 1q12-like 核小体位点上的 H3-K9 甲基化的密度又可以作为一个信号,吸引更多的 HPC2 和其他 HPC/HPH PcG 蛋白聚集.一旦第一次甲基化完成以后, HPC2 和其他的 HPC/HPH PcG 蛋白就开始和甲基化的位点结合.当核小体 1q12H3-K9 甲基化位点和 HPC/HPH PcG 蛋白复合体稳定结合以后, SUV39H1 就不再需要而被释放,进而 HPC/HPH PcG 蛋白复合体通过某种机制对靶基因产生抑制作用(图3).

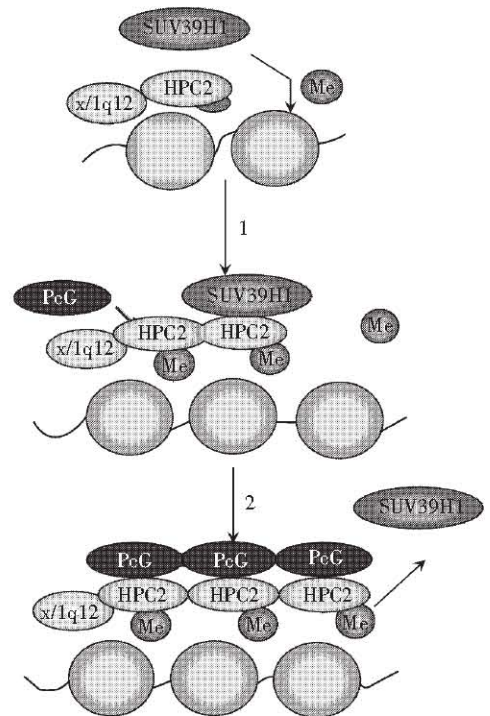


Fig. 3 Model describing the interaction between SUV39H1 and HPC2 protein^[14]

图3 HPC2 与 SUV39H1 结合模式图^[14]

5 与 HPC2 相互作用的蛋白质

鉴于 HPC2 在 PcG 蛋白家族中的重要性以及其在 HPC/HPH PcG 复合体中所起到的特殊作用, HPC2 蛋白越来越引起人们的重视, 其相关研究也飞速发展. 目前发现 HPC2 不仅可以和 RING1 等 PcG 蛋白相互作用, 而且还可以和其他多种蛋白质相互作用, 其中较为明确的有 CtBP, kyoT 蛋白以及 dinG-CP2 蛋白复合体.

5.1 CtBP

CtBP 可以分为 CtBP1 和 CtBP2 两类. 除了在胸腺组织细胞以及外周血白细胞以外, 两类 CtBP 蛋白在人正常组织细胞表达水平相当, 但在肿瘤组织细胞中两者的表达有着显著的区别^[12]. 早期报道 CtBP1 可以和 2 型与 5 型腺病毒的 E1A 蛋白羧基端尾部结合, 从而削弱 E1A 蛋白诱发的转录激活以及肿瘤发生^[22]. 近来研究又发现, CtBP 蛋白能和 HPC2 免疫共沉淀, 部分 CtBP 蛋白和 HPC2 共同定位于同一核区域, 并且还具有抑制基因表达的能力. 同样 CtBP 的果蝇同源物可以和果蝇的 Pair-rule 节段蛋白 Hairy, 以及 gap 节段蛋白 Knirps, 锌指蛋白 Snail 等基因表达抑制蛋白结合. 从而推测, HPC2 介导的基因抑制功能可能需要 CtBP 等协同抑制蛋白的参与. HPC2 与 CtBP 结合的部位是其羧基端的一个由 6 个氨基酸组成的基序. CtBP 的氨基端含有 3 个与多种 NAD-依赖的 D-异构体-特异的 2-羟基脱氢酶具有高度同源性的结构域. 只有含有氨基端尾部以及 3 个完整的脱氢酶同源结构域的蛋白质才能与 HPC2 结合. 而且 CtBP1 之间, CtBP2 之间以及 CtBP1 和 CtBP2 之间都能形成同源或异源的二聚体, 介导它们之间相互结合的结构域是其第三个脱氢酶同源结构域. 近来又有报道, 当把 CtBP 与 LexA 融合蛋白相连后, 利用报告基因技术就能检测到其具有抑制基因表达的活性, 而且抑制效率和 *hPc2* 基因基本相当^[12]. 由此推测 CtBP 作为一种协同抑制蛋白, 通过与 HPC2 结合, 以利于 HPC2 对靶基因的抑制作用. 然而当人工诱发 HPC2 特异的 6-氨基酸基序发生突变使其不能结合 CtBP 时, HPC2 抑制基因表达的功能并没有受到太大影响, 提示这种作用非常有限. 近来有报道, CtBP 与 HPC2 可以和 *Mll* (mixed-lineage leukemia) 基因富含脯氨酸丰富的 CXXC 区域结合, 并可能与 BMI-1 和 HDAC1 一起构成抑制复合体, 以加强 *Mll* 基因抑制功能域的活

性^[23]. 这一报道也部分证实了有关 CtBP 可与 HPC2 结合, 并协同 HPC2 对目的基因产生抑制效应的推测.

5.2 KyoT 蛋白

KyoT 是一种由 *KyoT* 基因编码, 含有 LIM 结构域 (Lin-1, Isl-1 和 Mee13 domain) 的蛋白质 (LIM 结构域是介导蛋白质-蛋白质之间反应的一个重要蛋白质结构)^[24]. 酵母双杂交实验发现, KyoT 可以与转录因子 RBP-J 相互作用, 并抑制 RBP-J 介导的转录激活. RBP-J 是 Notch 信号通路的一个主要效应蛋白, 可以识别并结合特异的 C/TGTGGGAA 序列, 从而调控发育相关基因的表达以及细胞分化. *KyoT* 基因通过不同剪接方式形成两种不同亚型 KyoT1 和 KyoT2. KyoT2 有两个 LIM 结构域与 KyoT1 相比其在羧基端少了两个 LIM 结构域, 但多了一个 RBP-J 结合域. KyoT2 通过与 Notch1 或 EB 病毒核抗原 2 (Epstein-Barr virus nuclear antigen2, EBNA2) 竞争结合 RBP-J 而抑制转录. 近来研究发现, LIM 结构域介导了 KyoT 与 RING1 蛋白的相互作用, 并且与 HPC2 的羧基端或全长相互作用^[25], 说明 Notch 信号通路与 PcG 家族可能存在着某种联系, 而 KyoT 蛋白也可能在机体发育过程中起了一定的作用.

5.3 dinG-CP2 复合体

grainyhead-like 基因家族是一种调控果蝇机体发育平衡的基因. 而在人类也有三种与 *grainyhead-like* 家族高度同源的基因, 分别编码 LBP-1a (leader-binding protein-1a), CP2 (Caat binding protein 2) 和 LBP-9 三种蛋白质. CP2 可以通过形成一种被称为阶段选择蛋白 (stage selector protein) 的异源复合物 (heteromeric complex) 形式参与胚胎红系血红蛋白基因表达, 另外 CP2 还参与了白细胞介素 4 (interleukin 4, IL-4)、胸苷酸合成酶以及尿嘧啶 III 合成酶启动子的细胞过程^[26]. DinG 蛋白是人指环蛋白 (ring finger), 属于 PcG 蛋白家族中的一员. 研究发现, 无论体内外 dinG 蛋白都可以特异地与 CP2 结合并形成复合物, 从而抑制 CP2-依赖的转录. 而 HPC2 可以特异性地促进 dinG-CP2 复合物的形成, 但此作用的生物学意义目前还不清楚. DinG-CP2 的结合形式十分保守, dinG 和 CP2 相应的果蝇同源物 dring 和 grh 之间存在结合, 在相应的基因调控元件上形成 dring-grh 复合物, 抑制该基因的表达. 而当没有形成复合物时, grh 则促进该基因的表达. 这一现象也提示,

PcG 蛋白可能可以与发育相关基因特异的调控元件相结合^[6].

6 展 望

生物个体的胚胎发育及其调控机制长期以来都是研究的热点,但由于其基因调控网络极其复杂,因而进展缓慢. PcG 基因家族无论在果蝇还是在哺乳动物的定向发育,以及细胞的增殖、分化、凋亡等生命现象中都起到了决定性的作用. 更具有意义的是 PcG 蛋白家族是以多蛋白复合体的形式调控靶基因的表达,从这一点上来说,它使人们对基因表达调控有了更新的认识. HPC2 是 PcG 蛋白家族中的重要成员,具有多个蛋白质结合域,可与其他多种信号通路蛋白结合,并且已发现 HPC2 蛋白与 Notch 信号通路存在一定联系. 对 PcG 蛋白的定位、结构和功能的深入研究,不仅有助于揭示 PcG 基因及蛋白质家族乃至胚胎发育及其调控机制,还有可能发现 PcG 蛋白家族与其他信号通路的联系,更好地认识细胞信号转导调控网络.

参 考 文 献

- Mahmoudi T, Verrijzer C P. Chromatin silencing and activation by polycomb and trithorax group proteins. *Oncogene*, 2001, **20** (24): 3055 ~ 3066
- Atchison L, Ghias A, Wilkinson F, *et al.* Transcription factor YY1 functions as a PcG protein *in vivo*. *EMBO J*, 2003, **22** (6): 1347 ~ 1358
- Takahara Y, Hara J. Polycomb-group genes and hematopoiesis. *Int J Hematol*, 2000, **72** (2): 165 ~ 172
- Saurin A J, Shiels C, Satijn D P E, *et al.* The human polycomb group complex associates with pericentromeric heterochromatin to form a novel nuclear domain. *J Cell Biol*, 1998, **142** (4): 887 ~ 898
- Chan C S, Rastelli L, Pirrotta V. A polycomb response element in the *Ubx* gene that determines an epigenetically inherited state of repression. *EMBO J*, 1994, **13** (11): 2553 ~ 2564
- Tuckfield A, Clouston D R, Wilanowski T M, *et al.* Binding of the RING polycomb proteins to specific target genes in complex with the *grainhead*-like family of developmental transcription factors. *Mol Cell Biol*, 2002, **22** (6): 1936 ~ 1946
- Gecz J, Gaunt S J, Passage E, *et al.* Assignment of a Polycomb-like chromobox gene (CBX2) to human chromosome 17q25. *Genomics*, 1995, **26** (1): 130 ~ 133
- Satijn D P, Olson D J, van der Vlag J, *et al.* Interference with the expression of a novel human polycomb protein, hPc2, results in cellular transformation and apoptosis. *Mol Cell Biol*, 1997, **17** (10): 6076 ~ 6086
- Bardos J I, Saurin A J, Tissot C, *et al.* HPC3 is a new human polycomb orthologue that interacts and associates with RING1 and Bmi1 and has transcriptional repression properties. *J Biol Chem*, 2000, **275** (37): 28785 ~ 28792
- Melchior F, Schergaut M, Pichler A. SUMO: ligases, isopeptidases and nuclear pores. *Trends Biochem Sci*, 2003, **28** (11): 612 ~ 618
- Kgey M H, Melhuish T A, Wotton D. The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3. *Cell*, 2003, **113** (1): 127 ~ 137
- Sewalt R G, Gunster M J, van der Vlag J, *et al.* C-Terminal binding protein is a transcriptional repressor that interacts with a specific class of vertebrate polycomb proteins. *Mol Cell Biol*, 1999, **19** (1): 777 ~ 787
- Cmarko D, Verschure P J, Otte A P, *et al.* Polycomb group gene silencing proteins are concentrated in the perichromatin compartment of the mammalian nucleus. *J Cell Sci*, 2003, **116** (pt 2): 335 ~ 343
- Sewalt R G A B, Lachner M, Vargas M, *et al.* Selective interactions between vertebrate polycomb homologs and the SUV39H1 histone lysine methyltransferase suggest that histone H3-K9 methylation contributes to chromosomal targeting of polycomb group proteins. *Mol Cell Biol*, 2002, **22** (15): 5539 ~ 5553
- Dahiya A, Wong S, Gonzalo M, *et al.* Linking the Rb and polycomb pathway. *Mol Cell*, 2001, **8** (3): 557 ~ 568
- Orlando V. Polycomb epigenomes and control of cell identity. *Cell*, 2003, **112** (5): 599 ~ 606
- Brown J L, Mucci D, Whiteley M, *et al.* The *Drosophila* polycomb group gene *pleiohomeotic* encodes a DNA binding protein with homology to the transcription factor YY1. *Mol Cell*, 1998, **1** (7): 1057 ~ 1064
- Poux S, McCabe D, Pirrotta V. Recruitment of components of polycomb group chromatin complexes in drosophila. *Development*, 2001, **128** (1): 75 ~ 85
- 王吉伟. HOX 基因转录调节机制的研究进展. 国外医学·生理、病理科学与临床分册, 2000, **20** (1): 44 ~ 46
- Wang J W. Foreign Medical Sciences • Section of Pathophysiology and Clinical Medicine, 2000, **20** (1): 44 ~ 46
- Raaphorst F M, Otte A P, Meijer C J. Polycomb-group genes as regulators of mammalian lymphopoiesis. *Trends Immunol*, 2001, **22** (12): 682 ~ 690
- Rea S, Eisenhaber F, O'Carroll D, *et al.* Regulation of chromatin structure by site-specific histone H3 methyltransferases. *Nature*, 2000, **406** (6796): 593 ~ 599
- Sollerbrant K, Chinnadurai G, Svensson C. The CtBP binding domain in the adenovirus E1A protein controls CRI-dependent transactivation. *Nucleic Acids Res*, 1996, **24** (13): 2578 ~ 2584
- Xia Z B, Anderson M, Diaz M O, *et al.* MLL repression domain interacts with histone deacetylase, the polycomb group proteins HPC2 and BMI-1, and the corepressor C-terminal-binding protein. *Proc Natl Acad Sci*, 2003, **100** (14): 8342 ~ 8347
- Mead P E, Deconinck A E, Huber T L, *et al.* Primitive erythropoiesis in the *Xenopus* embryo: The synergistic role of LMO-2, SCL and GATA-binding proteins. *Development*, 2001, **128** (12): 2301 ~ 2308
- 李 荣, 张 茹. LIM 蛋白 KyoT 与 PcG 蛋白的相互作用. 生物物理与生物化学学报, 2003, **35** (2): 113 ~ 116
- Li R, Zhang R. *Acta Biochem Biophys Sin*, 2003, **35** (2): 113 ~ 116
- Solis C, Aizencang G I, Astrin K H, *et al.* Uroporphyrinogen III synthase erythroid promoter mutations in adjacent GATA1 and CP2 elements cause congenital erythropoietic porphyria. *J Clin Invest*, 2001, **107** (6): 753 ~ 762

Recent Advances in The Studies of *hpc2* *

TANG Jing, LIU Jing-Hua, JIANG Yong **

(Department of Pathophysiology and Key Laboratory of Functional Proteomics of Guangdong Province,
The Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract The individual's embryogenesis, cellular proliferation and differentiation are precisely regulated by various kinds of genes in a time-dependent manner. *PcG* family is a group of the most important genes that related to system development. HPC2 protein which is encoded by a critical *PcG* gene, *hpc2*, associates with other *PcG* proteins, such as HPH, BMI-1 as well as RING1 and constitutes HPC/HPH *PcG* complex to maintain the repressed state of *homeotic* gene, so that it can regulate the body development, cellular proliferation and directional differentiation. Furthermore, HPC2 has also been found to interact with some other proteins, suggesting that HPC2 may possess some other functions. Therefore, further study of *hpc2* is not only helpful to the understanding of the mechanism of biological action of *PcG* proteins and expanding of the knowledge on the regulation of gene expression, but also beneficial to the discovery of potential relationship between *PcG* family and other signal transduction pathways for better understanding of the cellular signal transduction network.

Key words *homeotic/Hox* gene, *PcG* proteins, *hpc2* gene, gene expression, signal transduction

* This work was supported by The Special Funds for Major State Basic Research of China (2002CB513000) and grants from State 863 High Technology R&D Project of China (2001AA234061), The National Natural Sciences Foundation of China (30030060 and 39925014).

** Corresponding author. Tel: 86-20-61648231, Fax: 86-20-87705671, E-mail: yjiang@fimmu.com

Received: June 21, 2004 Accepted: July 30, 2004