

可编码产物. 该产物在鼻咽癌的发病发展中发挥作用.

关键词 假基因, 鼻咽癌, 基因克隆, 染色体 3p

学科分类号 R739.63

* 国家高技术“863”计划资助项目 (102-10-01-05) 和国家重点基础研究发展规划项目 (G1998051008).

** 通讯联系人. Tel: 0731-4805446, E-mail: Ligy@public.cs.hn.cn

收稿日期: 2001-04-26, 接受日期: 2001-06-28

P53 家族新成员——P73 基因

端木德强 李中海 王敬泽

(中国科学院动物研究所, 生物膜与膜工程国家重点实验室, 北京 100080)

P53 基因的突变, 失活及缺失与 50% 的人类肿瘤发生有关. 最近, 又发现一新“P53 样”抑癌基因 P73, 定位于 1p36.2-1p36.3, 由 13 个外显子及 12 个内含子组成, 该基因编码的蛋白质在结构和功能上均与 p53 蛋白相似. P73 基因转录剪切可产生多种同种型 p73 蛋白 α , β , γ 及 δ . p73 α , β 低水平表达具广泛性; 在外周血淋巴细胞、原始角质细胞及不同肿瘤细胞株和白血病中可检测到 p73 γ 及 δ . 正常人类组织中 p73 低表达, 很多肿瘤细胞却高表达 p73, 研究表明对于癌变细胞最普遍的是 p73 的过表达而不是丢失: p73 蛋白过表达发生在胸腺癌、成神经细胞瘤、肺癌等多种癌变组织中.

p73 蛋白可受多种蛋白质调节作用, 参与多种细胞生理过程. a. 腺病毒 (Ad) 早期蛋白对 p73 的作用: E1A 可通过抑制 MDM2 的表达增强 p73 蛋白的稳定性; p300 对 MDM2 介导的蛋白质降解也有一定作用, E1A 也能抑制 p300 参与的降解途径, 使 p73 蛋白稳定性增强. E4orf6 蛋白不影响 p73 β 的转录激活功能, 而更有效地结合和抑制 p73 α . E1B55Kda 蛋白和 SV40T 抗原不能和 p73 作用: E1B55Kda 蛋白结合在 p53 氨基端 TAD 区, T 抗原结合在 DBD 区. 这些结合位点不保守, 或在 p73 对应结构上不能和病毒癌蛋白接触. p53 蛋白和 E1B55Kda 相作用的两个重要氨基酸 Lys 24, Pro 27 在 p73 上不存在. 总之, Ad 感染通过不同机制使 p53, p73 蛋白失活. b. p73 和 E2F-1 介导 TCR-AICD: T 细胞表面受体 (TCR) 激活, 通过 TCR-AICD 过程 (TCR-activation-induced cell death) 诱导周边 T 细胞凋亡, 该过程不受 p53 作用; E2F-1 和 p73 功能无效的 T 细胞不能使 TCR 介导的凋亡发生, 可见 TCR-AICD 依赖于 p73 及 E2F-1 两者. c. p73 参与骨髓白血病细胞分化: 与正常粒细胞和淋巴细胞相比, 急/慢性骨髓白血病易

表达较低分子质量 p73 蛋白 β , γ , δ , ϵ , ζ . p73 同种型能强烈地互相作用, 较短的 p73 产物可作为 p73 α 的结合抑制剂, 在急性白血病中表达较短 p73 剪切产物能降低 P73 作为肿瘤抑制基因的活性. d. p73 蛋白各结构单元所受调节: YAP (Yes 关联蛋白) WW 区和 p73 蛋白 PPPPY 基元相互作用, 能把胞外信号传送到核, 而 YAP 和 p53 家族成员的不同作用可能导致其在信号转导中的不同功能. 人 p73 C 端形成一五螺旋结构和 Eph 受体酪氨酸激酶 SAM 结构类似, 但两者同源性很低 (15%~17%). p73C 端 SAM 结构不能相互作用, 可能和其他尚未鉴定的信号蛋白作用并参与发育的调节. p73 蛋白在其 DNA 结合区及寡聚化区之间包含一 PXXP 基元, 可以和 c-Abl 激酶 SH3 结构作用. p73 作为激酶的底物; γ 射线可增强 c-Abl 磷酸化 p73 的能力, 离子辐射也导致 c-Abl 在体内外都磷酸化 p73 蛋白酪氨酸残基: 这些发现定义了一包含 p73 和 c-Abl 的前体凋亡途径. e. p73 和 p53 蛋白的相互作用: p53DNA 结合区足以和 p73 相作用, 很多肿瘤细胞和正常组织相比过表达 p73, 肿瘤细胞忍受高水平 p73 有赖于突变 p53 和 p73 结合的能力: p53DNA 结合区伸展状态的改变是其与 p73 结合的关键. p53 和 p73 的结合还需 p73 序列特异性 DNA 结合区和寡聚化区以及 p73 酪氨酸的磷酸化. Marin 等发现突变 p53 和 p73 α 及 β 相互作用, 至少部分依赖于 p53 蛋白 72 位氨基酸的多态性, 72 位氨基酸是精氨酸时易于同 p73 结合. p53 和 p73 的结合最终都导致 p73 结合 DNA 的能力下降, 突变 p53 蛋白下调 p73 在某些情况下能促进肿瘤发展.

近年又发现几种新的 p53 样蛋白: p73L, p63 与 p51, 有关研究仍在进行中. 通过以上研究, 也许会对肿瘤生物学有新的认识, 并对肿瘤的基因治疗提供新的思路.