

高迁移率族蛋白与真核基因表达调控*

徐佳 刘志锋 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 高迁移率族蛋白 (high mobility group protein, HMG) 是一系列的染色质相关蛋白, 广泛存在于真核生物细胞中, 含量丰富, 因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的高迁移率而得名. HMG 蛋白家族可分为 HMGB、HMGA 和 HMGN 三类亚家族, 各亚家族有其特征的结构域, 这些结构域介导了 HMG 和 DNA 或染色质相关区域的相互作用. 现已发现这些蛋白质具有多种重要生物学功能, 其中几乎所有 HMG 都可以通过修饰、弯曲或改变染色质/DNA 的结构, 促进各种蛋白质因子形成大分子复合物来调节基因转录.

关键词 高迁移率族蛋白, 增强体, 核小体, 基因表达调控

学科分类号 Q288

真核生物基因表达调控的特点就是在特定的时间和特定的细胞内激活特定的基因, 从而实现预定的、有序的、不可逆的分化发育过程, 使特定的组织器官行使不同的功能. 这就决定了真核基因表达调控必然是一个多级的复杂过程, 其包含了蛋白质-蛋白质、蛋白质-DNA 间广泛的相互作用, 大量调节蛋白质的参与以及复杂的大分子复合物的形成. 其中, 作为基因表达的第一个环节, 染色质/DNA 水平以及转录起始水平的调控最为重要和复杂, 而在该过程中, 高迁移率族蛋白 (high mobility group protein, HMG) 起着极为重要的作用.

HMG 蛋白由英国科学家 Goodwin^[1]于 1973 年在牛胸腺细胞中首次发现, 因其在聚丙烯酰胺凝胶电泳中的高迁移率得名. 广义的 HMG 包括了两类蛋白: HMG-基序蛋白和经典的 HMG 蛋白. 前者蛋白质序列中含有一个或数个 HMG 的 DNA 结合结构域, 细胞中含量相对较少, 具有细胞特异性, 通常包括一些序列特异性的转录因子和其他一些 DNA 结合蛋白如 SRY (sex determining region Y protein)、LEF1 (lymphoid enhancer binding factor 1)、TCF-1 (T-cell factor 1)、MTF1 (mitochondrial transcription factor 1)、UBF (upstream binding factor) 等^[2]. 本综述重点讨论经典的 HMG 蛋白. 这种蛋白质在真核生物中广泛存在, 它们分子质量较小, 含量相对丰富, 结构简单, 通常只由数个 HMG 蛋白特有的结构域构成, 它们广泛存在于真核细胞核中, 行使与 DNA 相关的一系列生物学功能. Bustin^[3]建立了新的命名法将经典的 HMG 蛋白分为三类: HMGB (原 HMG-1/-2), 其特征性的

结构域是 HMG-box; HMGA (原 HMG-I/Y/C), 以 AT-hook 结构域为特征; HMGN (原 HMG-14/-17), 含有独特的核小体结合结构域 (nucleosomal binding domain, NBD). 除 HMGA 外, 这些蛋白质几乎在所有的哺乳动物细胞核中都有不同程度的表达, 含量丰富且同源性高. 通常在一个哺乳动物细胞中 HMGB 可达到 10^6 个拷贝, 而 HMGN 和 HMGA 分别是它的 1/10 和 1/100^[4]. HMG 蛋白家族广泛参与多种重要的核内生物学功能的完成, 包括调节 DNA 复制、转录、重组和修复等, 其中最为重要的是对基因表达转录的调控. HMG 蛋白通过与染色质或 DNA 发生结合使其变形或弯折, 或影响其与表达有关的结构, 或促进其他调节蛋白的结合, 影响大分子复合物的形成, 从而调节转录的起始过程.

HMG 蛋白的多种生物学特点与其核内功能密切相关, 如分子质量小, 含量丰富, 含有可以与多种分子作用的结构域以及分子结构的灵活性和可塑性. 其中, 其高迁移率的特性与其功能有着密切的关系. HMG 在核内快速、跳跃式的运动, 不断穿梭于染色质和各种蛋白质因子之间, 寻找合适的结合位点. 而丰富的核内 HMG 使染色质的每个区域都

*国家重点基础研究发展规划项目 (973)(2002CB513005), 国家高技术“863”计划资助项目 (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: 2004-12-20, 接受日期: 2005-01-28

有机会与其接触并相互作用, 这种结合作用是短暂、可逆的, 这既保证了核内 HMG 的穿梭运动又保证了核内的丰富含量. 研究表明, HMGB 在 1.5 s 内就可横穿细胞核, 而 HMGN 和 HMGA 具有更高的迁移率. 如游离或复合物形式的 HMGN 在核内快速地运动, 不断和核小体发生碰撞. 一旦达到特异性的位点, 就发生结合, 从而进一步对染色质结构进行修饰, 并使调节蛋白 (激活或抑制) 发生聚集. 蛋白质的迁移率越大, 在分子表面停留的时间就越短. HMGN 与其结合位点的作用是短暂的动态, 而在任一时刻, 核内 90% 的 HMGN 都处于结合状态. 同样, HMGN 在复合物中的定位也是动态和短暂的, 它们不停地穿梭于多蛋白质复合物之间. HMGN 在大分子复合物中的相对不稳定和大量复合物的出现有利于其功能的发挥. 通过不断在多蛋白质复合物中穿梭, HMGN 蛋白可以按不同的细胞要求和特定的染色质区域结合. 这些复合物还可以被看成是“分子库”, 可以暂时储存 HMGN, 随时释放^[9].

HMG 蛋白还受到多种形式的二级结构的修饰, 包括乙酰化、磷酸化、甲基化、ADP 核糖基化以及低度的糖基化. HMGB1 的乙酰化非常重要, 它影响 HMGB1 和 DNA 结合的亲和力以及和组蛋白的作用. 如 CBP (CREB binding protein) 对第二位赖氨酸 (Lys2) 的乙酰化可提高 HMGB1 与 DNA 结合的能力数倍^[9]. HMGB1 的磷酸化可影响其对转录因子活性的调节、自身的构象与稳定性以及和 DNA 结合的亲和力. HMGA 二级结构的修饰可以显著改变 HMGA 蛋白对 DNA 和染色质底物的体外亲和力^[7]. 例如, 当 HMGA1 上 Lys65 被 CBP 乙酰化, 会导致先前形成的增强体解聚, 而 Lys71 的乙酰化则可稳定增强体, 促进转录. HMGN 转录后修饰在其与核小体、其他蛋白质因子的相互作用以及 HMGN 的信号传递方面起作用^[9]. 目前发现的转录后修饰都是降低 HMGN 和染色质的相互作用, 但并不排除存在某些促进相互作用的修饰, 这个问题还有待研究. HMG 各亚家族在调节基因表达方面又有其各自特点, 下面分别简单作一介绍.

1 HMGB 家族

HMGB 发现最早, 研究最多, 在细胞中的含量也最丰富. HMGB 功能众多, 不仅存在于核内, 还存在于胞浆内或分泌到胞外, 近几年还发现了膜相关的 HMGB. HMGB 家族包括 HMGB1、

HMGB2 和 HMGB3(HMG4/HMG2b)^[9]. 它们在序列上高度保守, 主要由 3 个结构域构成: 2 个 99% 同源的 HMG-box, 是 DNA 结合结构域, 各由 70~80 个氨基酸形成 3 段 α 螺旋, 成 L 形折叠; 1 个 C 端结构域, 富含连续的酸性氨基酸, 介导和其他蛋白质的相互作用^[9]. 最近的研究表明, HMGB1 的 C 端结构域可能与核心组蛋白 H3 发生相互作用, 进而影响 HMGB1 和 DNA 的结合, 该问题目前正在研究之中^[10]. HMGB 通过 HMG-box 和 DNA 小沟结合, 这种结合没有序列特异性, 通常对特殊的 DNA 结构具有高亲和力, 而对 B 形的直线形 DNA 结合力较弱.

1.1 HMGB 与增强体

HMG-box 以结构特异的方式与 DNA 小沟结合, 结合后 DNA 发生弯曲和变形, 从而促使其他核因子如 P53、NF- κ B、类固醇激素、糖皮质激素、RAG1 重组酶等与 DNA 的结合, 这可能是由于 DNA 结构的变化暴露了 DNA 上其他转录因子的结合位点^[11]. 目前认为 HMGB 通过引起 DNA 弯折促进其他调节蛋白和 DNA 的结合主要通过以下方式 (图 1): 有些核蛋白如 p53 与直线形 DNA 结合的能力很弱, HMGB1 结合 DNA 并促使其弯折,

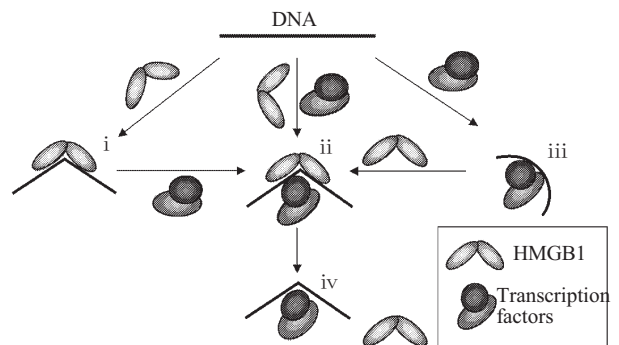


Fig.1 HMGB1 helps transcription factors bind to their cognate sites of DNA ^[9,12]

图 1 HMGB1 促进转录因子与 DNA 的结合 ^[9,12]

从而促进 p53 和 DNA 的结合 (i → ii → iv 方式); 有些蛋白质如 TBP (TATA box binding protein)、RAG1 (recombination activating gene 1) 蛋白和 I 类类固醇激素受体与 DNA 的结合力很弱, 但可以使 DNA 发生轻微的弯曲, HMGB1 对弯曲的 DNA 高亲和力结合并促进这些蛋白质和 DNA 稳定的结合 (iii → ii → iv 方式); 还有一些核因子可以和 HMGB1 形成不稳定的复合物, 在核因子特异性的

牵引下, 结合合适的 DNA 位点, 并使复合物最终趋于稳定(ii → iv 方式). 无论哪种方式, HMGB1 在完成促进其他蛋白质或复合物与 DNA 结合的作用后都会从复合物上解离下来(iv)^[9,12].

HMGB 主要通过参与增强体(enhanceosome)的形成来调节基因转录, 增强体是由多个转录因子在基因启动子/增强子段上形成三维立体的大分子复合物, 它通过影响或参与转录起始复合物形成从而起上调基因表达的作用. 在启动子/增强子中增强体形成的位点上, HMGB 使线形 DNA 序列发生弯折并结合于弯折的 DNA 小沟处. 这一方面利于其他转录因子的结合, 另一方面又使结合的转录因子在空间上彼此靠近, 形成增强体.

目前只发现少数几种 HMGB 参与的增强体, 研究最多的是 EB 病毒 BALF-1 基因上的 2 个增强体, 一个位于启动子上, 另一个位于增强子上^[13]. 而研究后者发现 HMGB1 不与其他因子发生直接作用, 并在参与增强体形成后从位点上脱离下来. 这就解释了为什么 HMGB 蛋白是 HMGA 含量的 100 倍, 而目前发现 HMGB 参与的增强体远少于 HMGA, 因为多数 HMGB 在参与了增强体形成后就解离下来, 因此我们无法在增强体复合物中检测到 HMGB.

1.2 HMGB1 与核小体重建

除参与增强体的形成过程, HMGB1 还通过参与染色质/核小体重建来调节基因转录^[14]. 这发生在包含了调节蛋白质结合位点的基因启动子/增强子段与核小体核心颗粒上 146 bp DNA 部分重叠的情况下. 染色质/核小体重建是重要的生物学过程, 是一系列核内反应顺利进行的前提, 通常需要众多蛋白质因子的参与, 包含大量能量依赖的结构变化, 其中 HMGB1 起重要作用^[15].

HMGB1 与组蛋白 H1 可以竞争结合 DNA 上的结合位点, 这些位点通常位于核小体核心颗粒上缠绕的 DNA 末端^[16]. H1 的结合使核小体结构趋于稳定, 而 HMGB1 结合后可以使缠绕在核心组蛋白上的 DNA 局部移位、突起或变形, 从而使其他转录因子或复合物的结合位点暴露, 促使转录相关的大分子复合物形成. 研究表明, HMGB1 与形成复合物的蛋白质没有直接作用, 在完成使 DNA 变形的任务后, HMGB1 会解离下来(图 2).

1.3 HMGB1 与细胞凋亡

已经表明, 当细胞发生凋亡时, HMGB1 的动力学特点完全改变, 其在核内的快速运动停止, 并

和发生了凝缩的染色质结合, 这种特点是 HMGB1 蛋白所特有的^[17]. 而目前对这种现象还没有很好的解释.

HMGB1 与凋亡细胞凝缩染色质的结合提示, HMGB1 可能也结合与之类似的异染色质. 研究表明在 3T3 和 HeLa 细胞中, HMGB1 与常染色质和异染色质均能发生结合.

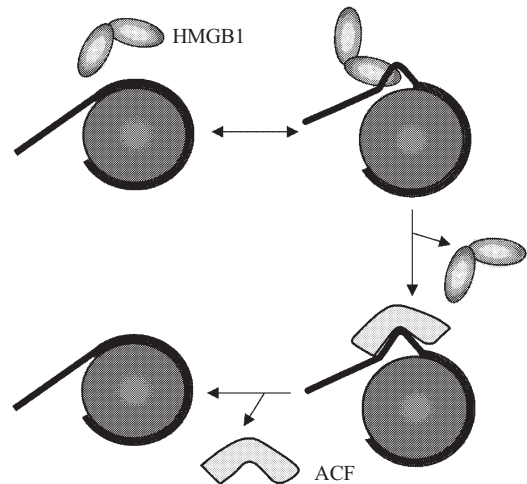


Fig.2 The effect of HMGB1 on nucleosome remodeling^[14]

图 2 HMGB1 参与核小体重构过程^[14]

ACF: ATP 依赖的染色质组装和重构因子复合物.

2 HMGA 家族

HMGA 发现于 1983 年, 在多数细胞中含量较低, 在永生细胞系或增生的癌细胞中有较高的表达^[18]. 现已证明, HMGA 基因更可能是一个癌基因, 因为 hmga 基因的异常表达和很多不同种类的人类癌症有关. 事实上, HMGA 在许多哺乳动物的癌细胞中都有较高的表达, 并且被视为临床研究可靠的恶性标志和药物研究和治疗的靶点^[19].

2.1 HMGA 与增强体

HMGA 在调节基因表达作用机制方面与 HMGB 有很多类似之处, 它们都主要通过使 DNA 分子变形、参与增强体形成来调节基因转录的起始, 但 HMGA 又有其自身的特点. 游离的 HMGA 没有固定的结构, 主要含 3 个独立的 DNA 结合结构域, 称为 AT-hook, 它们可以优先与 B 型 DNA 上连续的 4~5 个 AT 碱基在小沟处结合^[20]. 受 HMGA 调控的基因在其启动子/增强子上常含有连续的富含 AT 的序列, 这些序列通常位于转录起始

点上游 300 bp 内, 并和其他转录起始因子的结合位点邻近或重叠^[21]. HMGA 上的 AT-hook 可分别和这些序列具有方向性的结合, 结合后的 DNA 发生弯曲, 一方面促进了其他转录因子与其作用位点的结合, 另一方面通过弯曲使各调节蛋白空间上彼此靠近, 形成立体特异的增强体. 与 HMGB 不同, HMGA 参与了增强体的组成并和其他因子有直接的相互作用, 直至增强体完成任务后解聚, HMGA 才解离下来. 目前已发现大量 HMGA 参与的增强体结构调节的基因转录, 包括表达 IFN- β 、IL-2、IL-2R、IL-4、iNOS、E-选择素等的基因.

2.2 HMGA 与核小体重建

同 HMGB1 一样, HMGA 也可通过参与染色质核小体的重构调节基因转录^[21,22]. 当基因表达调控元件(包含 HMGA1 和其他转录因子结合位点)位于核心颗粒上 DNA 末端时, HMGA1 与富含 AT 的位点结合后, 一方面起到预先占位的作用, 另一方面, 基因转录活化时, HMGA1 引起的 DNA 移位可以使转录因子顺序结合到相应位点上, DNA 发生弯曲, 各分子在空间上聚集形成增强体. 同样 HMGA1 也是组成增强体成员之一.

2.3 长序列启动子基因的调控

研究表明, HMGA 还参与了长序列启动子的基因转录调控. 人 IL-2R α 基因在体内最大程度的活化, 需要 8 种不同转录因子在包含了至少 5 个调节元件长达 12 kb 序列上的协同作用^[23]. 其中 PRR III 和 CD28RE 元件分别位于 -3742~-3659 和 -8689~-8483 位上, 而这些顺式元件上都含有 HMGA1 和其他转录因子的结合位点. 基因转录活化时, HMGA1 结合在这些位点上, 使 DNA 弯曲, 并牵引这些转录因子彼此空间靠近, 形成增强体. 研究表明, CD28RE 甚至比 PRR III 更容易和近端的 PRR I/II 元件靠近和聚集.

3 HMGN 家族

HMGN 家族包括 HMGN1 和 HMGN2 (原 HMG-14 和 HMG-17), 它们在几乎所有哺乳动物和多数脊椎动物的细胞核中广泛存在^[24]. 近几年又发现的 HMGN3、HMGN4 和 NSBP1 具有组织特异性. HMGN 含量相对 HMGB 较小, 分子质量也较小(10 ~ 20 ku), 其调节基因表达的机制与 HMGB 和 HMGA 也很不同.

HMGN 是目前已知唯一的可以特异识别 146 bp 核小体核心颗粒的核蛋白. 染色质按其伸展程度分为活化染色质和非活化染色质. 非活化染色

质的 DNA 不能被转录, 其特点是以直径 30 nm 的螺线管结构为基础. 螺线管结构解聚为直径为 10 nm 的染色质丝, 成为可转录的活化染色质^[25]. HMGN 和核小体的相互作用降低了高度有序的染色质结构的致密性, 增加了转录和翻译的效率. HMGN1 或 HMGN2 形成同型二聚体, 特异性识别并结合核小体核心颗粒. 结合了 HMGN 的核小体, 连续的螺线管结构被破坏, 染色质伸展, 便于复制转录的进行. 尽管目前还没有证据表明 HMGN 有“偏好”的结合位点, 但细胞学和分子生物学的研究表明这种蛋白质的结合不是随机的^[26]. HMGN 或者通过组蛋白的修饰或染色质因子的限制, 或者受相互作用的其他蛋白质的影响结合特异的染色质构型.

研究表明, 大多数 HMGN 蛋白可以通过和其他一些未知成分形成大分子复合物, 以复合物形式参与染色质修饰. 形成复合物的 HMGN 对核小体的结合能力要强于游离的 HMGN, 这可能是由于组成复合物的其他蛋白质对 DNA 中序列元件的特异性识别所致^[2]. 此外, HMGN 的定位和分布还和细胞的新陈代谢以及细胞周期有关.

4 结语及展望

HMG 蛋白发现至今已有 30 多年, 但我们对这个重要蛋白质的研究仍处于初级阶段. 对于其结构特征、识别位点的特异性、具体的作用机制以及产生活性的信号通路情况, 有些环节还不甚清楚. 作为调节基因表达的蛋白质因子, 其自身表达的调控情况还少有研究. 另一方面, 其通过形成复杂大分子复合物发挥生物学功能的特点增加了我们研究的难度.

已明确 HMGB1 除核内的功能, 还可被分泌到胞质或胞外, 诱导细胞分化, 产生趋化作用, 参与肿瘤细胞转移以及作为重要的炎症因子参与组织损伤^[27,28]. HMGB1 广泛参与炎症反应的生物学功能及其分子基础, 相关信号过程等的研究已得到人们的广泛关注. 而对于 HMGA 和 HMGN 是否类似 HMGB1 具有更多功能, 我们现在还了解不多. 目前已发现 HMG-box、AT-hook 等结构域还存在于很多其他蛋白质中^[29], 包括一些转录因子和核小体核心组蛋白, 这提示我们对 HMG 蛋白功能域的进一步研究具有重要意义.

越来越多的文献报道, HMG 与众多疾病的发生发展密切相关. 现已明确 HMGB1 是重要的炎症

因子, 广泛参与各种急慢性炎症过程并在疾病的转归中起关键作用^[27]. HNGB 还与众多的癌症发生有关, 广泛参与癌症的转移和扩散^[30]. *hnga* 基因更被视为癌基因, 现在发现几乎所有的人类癌症中都有 HMGA 的高表达^[28]. 同时 HMG 蛋白作为药物治疗的靶点也正在研究之中, 并取得了一定进展^[31]. 相信未来人们对这个重要的蛋白质家族会有越来越多的关注. 最近几年, 国外对 HMG 蛋白特别是 HMGB 和 HMGA 功能的研究越来越多, 而国内只有少数研究, 且主要集中在 HMGB 蛋白的炎症因子功能方面^[32]. 相信随着我国蛋白质组学和细胞信号转导领域的进一步发展, 对这个课题一定会有更深入的研究和探索.

参 考 文 献

- Goodwin G H, Sanders C, Johns E W. A new group of chromatin associated proteins with a high content of acidic and basic amino acids. *Eur J Biochem*, 1973, **38** (1): 14-19
- Baxevasian A D, Landsman D. The HMG-1 box protein family: classification and functional relationships. *Nucleic Acids Res*, 1995, **23** (9):1604-1613
- Bustin M. Revised nomenclature for high mobility group (HMG) chromosomal proteins. *Trends Biochem Sci*, 2001, **26** (3): 152-153
- Bustin M. Regulation of DNA-dependent activities by the functional motifs of the high-mobility-group chromosomal proteins. *Mol Cell Biol*, 1999, **19** (8): 5237-5246
- Lim J H, Bustin M, Ogryzko V V. Metastable macromolecular complex containing high mobilify group nucleosome-binding chromosomal proteins in HeLa nuclei. *J Biol Chem*, 2002, **277** (23): 20774-20782
- Pasheva E, Sarov M, Bidjekov K, *et al.* *In vitro* acetylation of HMGB-1 and -2 proteins by CBP: the role of the acidic tail. *Biochemistry*, 2004, **43** (10): 2935-2940
- Banks G C, Li Y, Reeves R. Differential *in vivo* modifications of the HMGI(Y) nonhistone chromatin proteins modulate nucleosome and DNA interactions. *Biochemistry*, 2000, **39** (28): 8333-8346
- Zou Y, Jiang X, Wang Y. Identification of novel *in vivo* phosphorylation sites in high mobility group N1 protein from the MCF-7 human breast cancer cells. *Biochemistry*, 2004, **43** (20): 6322-6329
- Melvin V S, Roemer S C, Churchill M E, *et al.* The C-terminal extension (CTE) of the nuclear hormone receptor DNA binding domain determines interactions and functional response to the HMGB-1/-2 co-regulatory proteins. *J Biol Chem*, 2002, **277** (28): 25115-25124
- Ueda T, Chou H, Kawase T, *et al.* Acidic C-tail of HMGB1 is required for its target binding to nucleosome linker DNA and transcription stimulation. *Biochemistry*, 2004, **43** (30): 9901-9908
- Stros M, Muselikova-Polanska E, Pospisilova S, *et al.* High-affinity binding of tumor-suppressor protein p53 and HMGB1 to hemicatenated DNA loops. *Biochemistry*, 2004, **43** (22): 7215-7225
- McKinney K, Prives C. Efficient specific DNA binding by p53 requires both its central and C-terminal domains as revealed by studies with high-mobility group 1 protein. *Mol Cell Biol*, 2002, **22** (19): 6797-6808
- Mitsouras K, Wong B, Arayata C, *et al.* The DNA architectural protein HMGB1 displays two distinct modes of action that promote enhanceosome assembly. *Mol Cell Biol*, 2002, **22** (12): 4390-4401
- Bonaldi T, Längst G, Strohner R, *et al.* The DNA chaperone HMGB1 facilitates ACF/CHRAC-dependent nucleosome sliding. *EMBO J*, 2003, **21** (24): 6865-6873
- Langst G, Becker P B. Nucleosome remodeling. One mechanism, many phenomena?. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1677** (1-3): 58-63
- Catez F, Brown D T, Misteli T, *et al.* Competition between histone H1 and HMGN proteins for chromatin binding sites. *EMBO Rep*, 2002, **3** (8): 760-766
- Scaffidi P, Misteli T, Bianchi M E. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. *Nature*, 2002, **418** (6894): 191-195
- Lund T, Holtlund J, Fredriksen M, *et al.* On the presence of two new high mobility group-like proteins in HeLa S3 cells. *FEBS Lett*, 1983, **152** (2): 163-167
- Xu Y, Sumter T F, Bhattacharya R, *et al.* The HMG-I oncogene causes highly penetrant, aggressive lymphoid malignancy in transgenic mice and is overexpressed in human leukemia. *Cancer Res*, 2004, **64** (10): 3371-3375
- Reeves R, Wolffe A P. Substrate structure influences binding of the non-histone protein HMG-I (Y) to free and nucleosomal DNA. *Biochemistry*, 1996, **35** (15): 5063-5074
- Reeves R, Beckerbauer L. HMGI/Y proteins: flexible regulators of transcription and chromatin structure. *Biochem Biophys Acta*, 2001, **1519** (1-2): 13-29
- Attema J L, Reeves R, Murray V, *et al.* The human IL-2 gene promoter can assemble a positioned nucleosome that becomes remodeled upon T cell activation. *J Immunol*, 2002, **169** (5): 2466-2476
- Reeves R. HMGA proteins: flexibility finds a nuclear niche?. *Biochem Cell Biol*, 2003, **81** (3): 185-195
- Bustin M. Chromatin unfolding and activation by HMGN chromosomal protein. *Trends Biochem Sci*, 2001, **26** (7): 431-437
- Adkins N L, Watts M, Georgel P T. To the 30-nm chromatin fiber and beyond. *Biochim Biophys Acta*, 2004, **1677** (1-3): 12-23
- Zhang S B, Huang J, Zhao H, *et al.* The *in vitro* reconstitution of nucleosome and its binding patterns with HMGI/2 and HMGI/17 proteins. *Cell Res*, 2003, **13** (5): 351-359
- Erlandsson Harris H, Andersson U. The nuclear protein HMGB1 as a proinflammatory mediator. *Eur J Immunol*, 2004, **34** (6): 1503-1512
- Edberg D D, Bruce J E, Siems W F, *et al.* *In vivo* posttranslational modifications of the high mobility group A1a proteins in breast

- cancer cells of differing metastatic potential. *Biochemistry*, 2004, **43** (36): 11500~11515
- 29 Satou W, Suzuki T, Noguchi T, *et al.* AT-hook proteins stimulate induction of senescence markers triggered by 5-bromodeoxyuridine in mammalian cells. *Exp Gerontol*, 2004, **39** (2): 173~179
- 30 Meyer B, Murua Escobar H, Hauke S, *et al.* Expression pattern of the HMGB1 gene in sarcomas of the dog. *Anticancer Res*, 2004, **24** (2B): 707~710
- 31 Reeves R, Beckerbauer L M. HMGA proteins as therapeutic drug targets. *Prog Cell Cycle Res*, 2003, **5**: 279~286
- 32 王松柏, 姚咏明, 董宁, 等. JAK/STAT 通路介导脓毒症大鼠肝组织高迁移率族蛋白 B1 mRNA 表达的研究. *中国危重病急救医学*, 2003, **15** (3): 147~149
- Wang S B, Yao Y M, Dong N, *et al.* *Chin Crit Care Med*, 2003, **15** (3): 147~149

HMG and Regulation of Eukaryotic Gene Expression*

XU Jia, LIU Zhi-Feng, JIANG Yong**

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

Abstract High mobility group proteins (HMGs) are a set of chromatin related proteins named according to their high electrophoretic mobility on SDS-PAGE. The HMG protein family is subdivided into three subfamilies: the HMGB subfamily, the HMGA subfamily and the HMGN subfamily. Each of the subfamilies has a characteristic functional motif and these motifs are the main sites of interaction between the HMG proteins and the DNA or chromatin targets. The HMG proteins have many functions and all of them work as “architectural” factors by either distorting, bending or modifying the structure of DNA complexed with transcription factors or with histones.

Key words high mobility group protein(HMG), enhanceosome, nucleosome, regulation of gene expression

*This work was supported by grants from The National Basic Research Program of China (2002CB513005), State 863 High Technology R&D Project of China (2001AA234061) and The National Natural Sciences Foundation of China (30030060).

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

Received: December 20, 2004 Accepted: January 28, 2005