

组蛋白乙酰化与癌症*

刘春艳 孙海晶 陆军 黄百渠**

(东北师范大学遗传与细胞研究所, 长春 130024)

摘要 由于组蛋白被修饰所引起的染色质结构的改变, 在真核生物基因表达调控中发挥着重要的作用, 这些修饰主要包括甲基化、乙酰化、磷酸化和泛素化等, 其中组蛋白乙酰化尤为重要. 组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 和组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 参与决定组蛋白乙酰化状态. HAT 通常作为多亚基辅激活物复合体的一部分, 催化组蛋白乙酰化, 导致染色质结构的松散、激活转录; 而 HDAC 是多亚基辅抑制物复合体的一部分, 使组蛋白去乙酰化, 导致染色质集缩, 并抑制基因的转录. 编码这些酶的基因染色体易位易于导致急性白血病的发生. 另一方面, 已经确定了一些乙酰化修饰酶的基因在染色体上的位置, 它们尤其倾向定位于染色体的断裂处. 综述了 HAT 和 HDAC 参与的组蛋白乙酰化与癌症发生之间关系的最新进展, 以期进一步阐明组蛋白乙酰化修饰酶的生物学功能以及它们在癌症发生过程中的作用.

关键词 组蛋白乙酰化, 组蛋白乙酰转移酶, 组蛋白去乙酰化酶, 癌症

学科分类号 Q7

日益增多的实验表明, 染色质和核小体构型的改变在转录起始中发挥着重要的调节作用. 核小体结构以及 DNA-组蛋白相互作用使转录因子不能结合到 DNA 的调节区, 因此不能激活基因. 核心组蛋白的 N 端尾部 (N-terminal tails) 可以活跃地与 DNA 及其他蛋白质发生相互作用, 在调整核小体以及染色质结构中起重要作用. 核心组蛋白 N 端尾部区域的赖氨酸残基可进行可逆的乙酰化修饰. 组蛋白乙酰化中和了其氨基端赖氨酸残基的正电荷, 削弱组蛋白与 DNA 的接触; 组蛋白乙酰化也可能作为一种信号, 改变相邻核小体上组蛋白与组蛋白间的作用, 以及组蛋白和转录因子间的作用. 这其中任何一种改变均可能影响核小体的结构, 产生一个更加开放的染色质环境, 有利于转录因子的结合, 从而促进转录^[1].

在机体中控制细胞生长的基因失活成为癌症发生的一个标志. 导致基因失活的外遗传机制 (epigenetic mechanisms) 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化和染色质高级结构中其他成分的修饰, 这些修饰改变染色质构型, 导致基因转录调节发生变化, 基因转录的失调导致细胞增殖失常, 从而致癌. 这些可逆失活的基因重新表达可抑制肿瘤生长. 目前一些能够逆转这种失活的小分子物质, 如 HDAC 抑制剂, 已进行临床试验, 以检测它们对肿瘤的治疗效果, 发现其中几种抑制剂可逆转基因表达的失调, 对几种白血病和实体瘤的治疗效果很好^[2].

肿瘤发生的一个重要起因是细胞增殖和分化失

常. 当细胞增殖加剧, 分化或凋亡减少时, 未分化的终末细胞数增多, 即出现恶性生长现象. 细胞增殖分化在正常情况下受到许多信息的调控而保持平衡状态, 一旦这种平衡受到各种物理, 化学或生物因素的扰乱失去平衡, 就会引起异常分化与增殖或进而导致恶性生长. 细胞及有机体内组蛋白的乙酰化和去乙酰化之间存在着一种平衡, 这种平衡是受到严格控制的, 是调节基因表达的一个重要因素, 从而参与决定细胞的命运, 平衡的打破成为产生某些癌症或抑制另一些癌症的直接诱因^[3]. 越来越多的证据表明在组蛋白乙酰化的失衡与癌症发生之间存在着密切的联系. 在几种类型的癌症中发现编码 HAT 和 HDAC 基因的参与和突变. 编码 HAT 的基因易于易位、扩增、过量表达或点突变. 同时也发现 HDAC 介导产生致癌的易位产物, HDAC 与一些本身就经常发生突变的肿瘤抑制蛋白 (如 RB) 相互作用^[4].

1 组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶

根据组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 的来源和功能将其分为两类: A 类和 B 类 HAT. A 类 HAT 位于核内, 其催化的乙酰化事件与转录相关^[5]; B 类

* 国家自然科学基金 (39970384) 和国家重点基础研究发展规划 (G1999053902) 资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 0431-5269768, E-mail: huangbq@nenu.edu.cn

收稿日期: 2002-07-03, 接受日期: 2002-08-01

HAT 在细胞质内, 催化的乙酰化事件与新合成的组蛋白 H4 从胞质转运到核内, 并沉积在新复制的 DNA 上的过程有关^[6].

根据这些酶的结构和性质, 可分为几个大的家

族, 如 GNAT 家族 (Gcn5-related N-acetyltransferase)、MYST 家族 (MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2 和 Tip60) 和 p300/CBP 等 (表 1).

Table 1 Characteristics of known and putative HATs^[7]

表 1 HAT 及其家族的特征^[7]

HAT	含有相应 HAT 的生物	已知的与转录 相关的功能	体外是否具有 HAT 活性	体外重组蛋白对 组蛋白的特异性
GNAT 家族				
Hat1	从酵母到人	没有 (B 型 HAT)	是	H4
Gcn5	从酵母到人	辅激活物 (接头蛋白)	是	H3/H4
PCAF	人、鼠	辅激活物	是	H3/H4
Elp3	酵母	转录延伸	是	不确定
Hpa2	酵母	未知	是	H3/H4
MYST 家族				
Sas2	酵母	沉默	不确定	
Sas3	酵母	沉默	是	H3/H4/H2A
Esa1	酵母	细胞周期进程	是	H3/H4/H2A
MOF	果蝇	剂量补偿	是	H3/H4/H2A
Tip60	人	HIV Tat 相互作用	是	H3/H4/H2A
MOZ	人	染色质易位可导致白血病	不确定	
MORF	人	未知	是	H3/H4/H2A
HBO1	人	起始位点识别复合物(ORC)相互作用	是	不确定
p300/CBP	多细胞生物	辅激活物	是	H2A/H2B/H3/H4
核受体辅激活物				
SRG-1	人、鼠		是	H3/H4
ACTR	人、鼠		是	H3/H4
TIF2	人、鼠		不确定	
TAF II 250	酵母到人	TATA-box 结合蛋白(TBP)相关因子	是	H3/H4
TF IIIC				
TF IIIC220	人	RNA 聚合酶 III 的转录起始	是	不确定
TF IIIC110	人		是	不确定
TF IIIC90	人		是	H3

组蛋白乙酰转移酶的主要功能是对核心组蛋白分子 N 端 25~ 40 个氨基酸范围内的赖氨酸残基进行乙酰化修饰. HAT 将乙酰辅酶 A 上的乙酰基转移到组蛋白 N 端赖氨酸的 ϵ -氨基上, 从而中和了其正电荷, 增加了疏水性, 削弱了 DNA 与组蛋白的相互作用, 有利于转录因子与 DNA 的结合, 促进转录. 近年来, 发现了一些转录辅激活物 (coactivator) 能够通过改变染色质结构来促进或阻止转录因子与 DNA 结合, 但后来又发现它们具有组蛋白修饰酶活性, 这样就将组蛋白乙酰化与转录调节联系在一起^[8]. 通常认为组蛋白的高乙酰化 (hyperacetylation) 是活跃转录染色质的一个标志, 而低乙酰化 (hypoacetylation) 则与转录抑制有关. HAT 不仅能使组蛋白乙酰化, 还可以乙酰化非组蛋白, 如转录因子 E2F、p53 和 GATA-1 等, 这些因子乙酰化后改变了它们的 DNA 结合特性, 从而

调节基因的转录.

已有很多种类的组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 在不同的物种中被鉴定出来, 它们具有不同的功能. 人的 HDAC 主要分为三类: 第一个被鉴定的人组蛋白去乙酰化酶与酵母的 RPD3 相关, 它们的结构相近, 被归为第一类去乙酰化酶 (class I HDAC). 这一类包括 HDAC1~ 3 和 8^[9~ 12]. 第二类组蛋白去乙酰化酶 (class II HDAC) 与酵母的 HDA1 相关, 包括 HDAC4~ 7, 9, 10^[13, 14], 它们的催化区域与酵母的 HDA1 蛋白同源. 最近发现, 酵母中的 SIR2 (silent information regulator 2) 也是一种组蛋白去乙酰化酶, 人细胞中的 SIR2 同源物已被鉴定出来. 因此 SIR2 及其相关蛋白构成了高等真核生物的第三类组蛋白去乙酰化酶 (class III HDAC). 在人中有 7 种 SIR2 同源物, 分别为 SIRT1~ 7^[15].

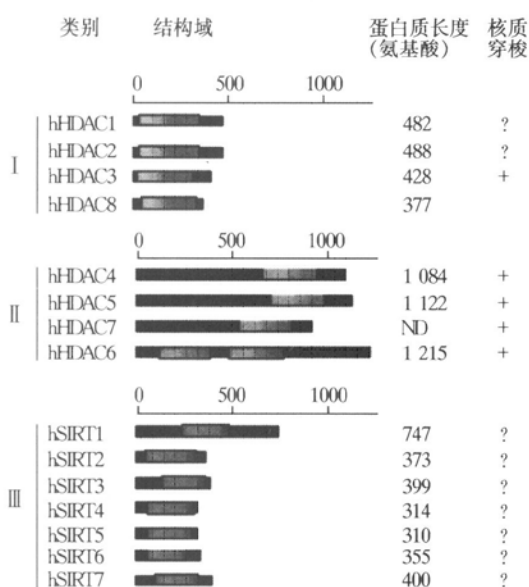


Fig. 1 Summary of three classes human HDAC^[16]

图1 三类人组蛋白去乙酰化酶 (hHDAC) 的性质^[16]

I 类 HDAC 与酵母 RPD3 同源, 其保守的功能区位于 N 端; II 类与酵母 HDA1 同源, 而 III 类与酵母 SIR2 同源。

ND: 不确定。

2 组蛋白乙酰转移酶与癌症

一些证据表明 HAT 具有肿瘤抑制功能。如果 HAT 活性缺失或失调可能导致癌症的发生。病毒癌蛋白 (E1A) 可与 p300/CBP 结合, 这一发现首先揭示了 HAT 活性与癌症之间的关系。E1A 与 p300/CBP 结合后破坏了 p300/CBP 与 P/CAF 间的相互作用。而 E1A 对细胞的转化需要 E1A 和 p300/CBP 的相互作用, 这一相互作用可能使 p300/CBP 失活, 与此类似, E1A 的结合也可使 Rb 肿瘤抑制物失活。p300/CBP 也可能直接影响 p53 肿瘤抑制物的活性, 因为 p53 的乙酰化提高了它与 DNA 的结合活性以及反式作用活性^[17]。另外, Pasqualini 等^[18]证明乳腺癌的生长促进剂雌激素抑制核组蛋白的乙酰化。

在许多类型的癌症中, 编码 HAT 的基因发生易位、扩增、过表达和 (或) 突变。p300 和 CBP 基因的突变及易位与几种实体瘤相关, 如结肠癌和胃癌中 p300 的点突变定位于蛋白质富含色氨酸和组氨酸的区域内, 而这一区域在 p300 生物活性中发挥重要的作用^[19~21]; 在 80% 的恶性胶质瘤和急性白血病中发现 p300 的杂合性缺失^[22, 23]。虽然在 p300 杂合的鼠中未报道过肿瘤发生率的提高, 但是对杂合性缺失的分析发现 p300 与许多人类癌症有关, 包括恶性胶质瘤, 结肠癌和乳腺癌^[24]。

CBP 的突变与白血病的发生和 Rubinstern-Taybi 综合症相联系。患有 Rubinstern-Taybi 综合症的病人有发展癌症的倾向。在此综合症患者和结肠癌或胃癌等患者中均发现有 CBP 基因的微小缺失、易位、倒位和各种点突变。在肝癌患者中观察到了 CBP 的杂合性缺失。

HAT 有抑制肿瘤的功能, 但 HAT 的过量表达也同样可以导致癌症的发生。与特定白血病相关的染色体易位表明 CBP 的获得功能性突变 (gain-of-function mutation) 也是致癌的。在急性骨髓白血病 (AML) 中经常发生易位, CBP 与 MOZ 相融合。这种易位产生一种带有两个 HAT 结构域的蛋白质。MOZ 或 CBP 辅因子征集这种蛋白质产生不适宜的 HAT 活性, 并与启动子相结合。在急性白血病和骨髓发育异常病人中, p300 或 CBP 与 MLL (mixed lineage leukemia) 相融合, 融合蛋白产生了异常的组蛋白乙酰化^[25]。类固醇受体辅激活物 1 (SRC-1) 的同源物 AIB1 的 HAT 活性过量表达与乳腺癌和卵巢癌有关, 这种特殊的癌症中相关的 HAT 缺陷是包含 AIB1 基因在内的染色体区域进行了 20 多倍的扩增。上述这些发现说明 HAT 活性的失调可能是白血病发生的一个诱因。

至今仍不清楚 p300 和 CBP 是如何参与癌症发生的。作为转录激活物, p300 和 CBP 在细胞周期调控, 细胞凋亡途径及 p53 信号的激活过程中发挥着重要的作用。一般认为 p300 和 CBP 的抗癌性质与 p53 的抗癌性质密切相关, 因为 p300 和 p53 形成复合物, 通过负面调节细胞生长从而发挥其抗癌活性。

3 组蛋白去乙酰化酶与癌症

在白血病患者中, 经常发现有染色体易位的现象, 这可以导致产生带有新功能特性的融合蛋白或者导致调节因子的异常表达。与前面所描述的疾病相关的 HAT 缺陷一样, HDAC 缺陷也可导致与致癌相关的表型。当 HDAC 过量或 HAT 的数量减少时, 组蛋白乙酰化的平衡将偏向去乙酰化, 从而导致基因表达的调节异常。

在白血病中, 几种转录因子由于异常招募 (recruit) HDAC 而抑制特定基因的表达。例如, 来源于急性前髓细胞白血病 (APL) 患者的细胞系中有 HDAC 活性异常招募的现象。在 APL 患者中由于易位产生的融合癌基因产物通过招募 HDAC 而抑制转录。APL 是急性骨髓白血病 (AML) 的一种普通形式。在骨髓的前髓细胞阶段积累骨髓前体导致白

细胞增多和出血^[26]. 在 APL 中已经报道了 4 种基因与视黄酸受体 α (RAR α) 基因相融合产生融合蛋白, 这 4 种基因分别是前髓细胞基因 (PML), 卵核质蛋白基因 (NPM), 前髓细胞白血病锌指基因 (PLZF) 和核有丝分裂器基因 (NuMA). 在 APL 中 RAR α 的融合蛋白征集 HDAC, 从而导致组蛋白低乙酰化, 结果在癌细胞中出现转录异常.

有试验表明组蛋白去乙酰化与癌症的发生存在着明显的联系. 到目前为止, 已经确定了人 RPD3 的同源物 HDAC1-3 和 HDA1 的同源物 HDAC4-7 的染色体定位^[27]. 有趣的是 HDAC1-3 和 HDAC7 定位于染色体上易于断裂, 或者易于通过突变、易位、缺失而发生改变的区, 这可能导致乙酰化状态失衡, 从而致病.

自 20 世纪 90 年代以来, 越来越多的 HDAC 抑制剂 (inhibitor) 被发现和验证, 这些抑制剂能够诱导很多培养的转化细胞生长停滞、分化或细胞凋亡, 包括成神经细胞瘤、黑色素瘤、白血病细胞以及来自乳腺、前列腺、肺、卵巢和结肠癌的细胞. HDAC 抑制剂对于基因表达的作用有高度的选择性, 可以激活某些基因 (如 p21^{WAF1/CIP1}) 的表达而抑制另一些基因的表达. HDAC 抑制剂不仅导致组蛋白的乙酰化, 而且可使转录因子 (如 p53, GATA-1 等) 乙酰化. 在肿瘤和正常组织中, HDAC 抑制剂导致乙酰化组蛋白的积累, 在正常细胞中, 这些乙酰化组蛋白的积累不足以抑制细胞的生长. 乙酰化组蛋白的积累作为 HDAC 抑制剂活性的一个有效性指标, 在临床试验中被用于监测其剂量^[28]. 根据结构可将 HDAC 抑制剂分为六大类, 其中丁酸和制滴菌素 (TSA) 有着广泛的应用. 丁酸是第一个被验证的 HDAC 抑制剂, 已被成功地应用于癌症治疗的实验性研究, 并有一定的疗效, 但它发挥作用所需浓度较大, 另外半衰期较短, 因此它的应用受到很大的限制. 而另一类应用广泛的抑制剂为氧肟酸类, 如 TSA 和 SAHA, 它们的特异性较强, 所需浓度较低, 因此应用较广. 已有几种抑制剂进行了 I 期和 II 期临床试验, 包括丁酸、SAHA、MS-275、CF-994、2-丙基戊酸 (valproic acid)、proxamide 和缩肽 (depsipeptide). 用 HDAC 抑制剂对几种类型的白血病和实体瘤进行治疗, 效果非常好, 很少或没有副作用. 这说明与传统的化疗药物相比, HDAC 抑制剂具有较大的优势和更加广泛的应用前景^[29]. 我们实验组发现 HDAC 抑制剂 TSA 和丁酸盐可以改变细胞周期进程, 同时还对热激蛋白 70 (hsp70) 的表达

有影响^[30]. 但 HDAC 抑制剂的抑癌机理还有待更深入的研究.

4 结论与展望

可逆的组蛋白乙酰化平衡由两个酶家族 (HAT 和 HDAC) 来维系, 这两个酶家族还作为几个哺乳动物转录复合体的辅因子参与调节细胞增殖和分化. 细胞及有机体内组蛋白的乙酰化平衡是受到严格控制的, 平衡的打破与某些癌症的发生有关. 对于 HAT 和 HDAC 的进一步深入研究不仅继续揭示它们在转录中的作用, 而且有助于验证它们在促进癌症发生过程中的分子机制. HDAC 抑制剂诱导肿瘤细胞生长停滞的精确机制, 以及导致非组蛋白乙酰化的重要意义正成为目前研究的热点.

近几年在组蛋白乙酰化调节转录和染色质修饰方面取得了突破性的进展, 但仍存在许多有待于深入探讨的问题. 如 HAT/HDAC 新的作用靶的鉴定. 在治疗癌症方面, 为什么正常细胞对 HDAC 抑制剂的抗性明显比肿瘤细胞高? HDAC 抑制剂抑制癌症的具体分子机制是什么? 非组蛋白底物在抑制细胞增长方面有什么作用? 这些问题的解决将有助于更好地理解癌症的发生过程和发展有效的治疗癌症的药物.

参 考 文 献

- 1 Roth S Y, Denu J M, Allis C D. Histone Acetyltransferases. *Annu Rev Biochem*, 2001, **70**: 81~ 120
- 2 Brown R, Strathdee G. Epigenomics and epigenetic therapy of cancer. *Trends Mol Med Suppl*, 2002, **8** (4): S43~ S48
- 3 Kouzarides T. Histone acetylases and deacetylases in cell proliferation. *Curr Opin Genet Dev*, 1999, **9** (1): 40~ 48
- 4 Fenrick R, Hiebert S W. Role of histone deacetylases in acute leukemia. *J Cell Biochem*, 1998, **30-31** (Suppl): 194~ 202
- 5 Brownell J E, Allis C D. Special HATs for special occasions: linking histone acetylation to chromatin assembly and gene activation. *Curr Opin Genet Dev*, 1996, **6** (2): 176~ 184
- 6 Ruiz-Carrillo A, Aangh L J, Allfrey V G. Processing of newly synthesized histone molecules. *Science*, 1975, **190** (4210): 117~ 128
- 7 Sterner D E, Berger S L. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2000, **64** (2): 435~ 459
- 8 黄百渠, 曾庆华, 毕晓辉, 等. 组蛋白和核小体在基因转录中的作用. *科学通报*, 2000, **45** (19): 2033~ 2040
Huang B Q, Zeng Q H, Bi X H, *et al.* *Chinese Science Bulletin*, 2000, **45** (19): 2033~ 2040
- 9 Yang W M, Yao Y L, Sun J M, *et al.* Isolation and characterization of cDNAs corresponding to an additional member of the human histone deacetylase gene family. *J Biol Chem*, 1997, **272** (44): 28001~ 28007
- 10 Dangond F, Hafler D A, Tong J K, *et al.* Differential display cloning of a novel human histone deacetylase (HDAC3) cDNA from PHA-activated immune cells. *Biochem Biophys Res Commun*,

- 1998, **242** (3): 648~ 652
- 11 Emiliani S, Fischle W, Van Lint C, *et al.* Characterization of a human RPD3 ortholog, HDAC3. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (6): 2795~ 2800
 - 12 Hu E, Chen Z X, Fredrickson T, *et al.* Cloning and characterization of a novel human class I histone deacetylase that functions as a transcription repressor. *J Biol Chem*, 2000, **275** (20): 15254~ 15264
 - 13 Zhou X, Marks P A, Rifkind R A, *et al.* Cloning and characterization of a histone deacetylase. *HDAC9*, 2001, **98** (19): 10572~ 10577
 - 14 Fischer D D, Cai R, Bhatia U, *et al.* Isolation and characterization of a novel class II histone deacetylase, HDAC10. *J Biol Chem*, 2002, **277** (8): 6656~ 6666
 - 15 Frye R A. Characterization of five human cDNAs with homology to the yeast SIR2 gene: Sir2-like proteins (sirtuins) metabolize NAD and may have protein ADP-ribosyltransferase activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **260** (1): 273~ 279
 - 16 Khochbin S, Verdel A, Lemerrier C, *et al.* Functional significance of histone deacetylase diversity. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, **11**: 162~ 166
 - 17 Gu W, Roeder R G. Activation of p53 sequence-specific DNA binding by acetylation of the p53 C-terminal domain. *Cell*, 1997, **90** (4): 595~ 606
 - 18 Pasqualini J R, Mercat P, Giambiagi N. Histone acetylation decreased by estradiol in the MCF-7 human mammary cancer cell line. *Breast Cancer Res Treat*, 1989, **14** (1): 101~ 105
 - 19 Janknecht R, Wells N J, Hunter T. TGF- β -stimulated cooperation of smad proteins with the coactivators CBP/p300. *Genes Dev*, 1998, **12** (14): 2114~ 2119
 - 20 Zhou S, Buckhaults P, Zawel L, *et al.* Targeted deletion of Smad4 shows it is required for transforming growth factor beta and activin signaling in colorectal cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (5): 2412~ 2416
 - 21 Muraoka M, Konishi M, Kikuchi Y, Yanoshita R, *et al.* p300 gene alterations in colorectal and gastric carcinomas. *Oncogene*, 1996, **12** (7): 1565~ 1569
 - 22 Aguiar R C, Chase A, Coulthard S, *et al.* Abnormalities of chromosome band 8p11 in leukemia: two clinical syndromes can be distinguished on the basis of MOZ involvement. *Blood*, 1997, **90** (8): 3130~ 3135
 - 23 Quesnel B, Kantarjian H, Bjergaard J P, *et al.* Therapy-related acute myeloid leukemia with t (8; 21), inv (16), and t (8; 16): a report on 25 cases and review of the literature. *J Clin Oncol*, 1993, **11** (12): 2370~ 2379
 - 24 Gayther S A, Batley S J, Linger, *et al.* Mutations truncating the EP300 acetylase in human cancers. *Nat Genet*, 2000, **24** (3): 300~ 303
 - 25 Sobulo O M, Borrow J, Tomek R, *et al.* MLL is fused to CBP, a histone acetyltransferase, in therapy-related acute myeloid leukemia with a t (11; 16) (q23; p13. 3). *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94** (16): 8732~ 8737
 - 26 Stunnenberg H G, Garcia Jimenez C, Betz J L. Leukemia: the sophisticated subversion of hematopoiesis by nuclear receptor oncoproteins. *Biochim Biophys Acta*, 1998, **1423** (1): 15~ 33
 - 27 Wang A H, Bertos N R, Vezmar M, *et al.* HDAC4, a human histone deacetylase related to yeast HDA1, is a transcriptional corepressor. *Mol Cell Biol*, 1999, **19** (11): 7816~ 7827
 - 28 Oliver H K, Martin G, Thorsten H. Histone deacetylases as a therapeutic target. *Trends Endocrinology & Metabolism*, 2001, **12** (7): 294~ 300
 - 29 Weidle U H, Grossmann A. Inhibition of histone deacetylases: a new strategy to target epigenetic modifications for anticancer treatment. *Anticancer Res*, 2000, **20**: 1471~ 1486
 - 30 Chen T, Sun H, Lu J, *et al.* Histone acetylation is involved in hsp70 gene transcription regulation in *Drosophila melanogaster*. *Arch Biochem Biophys*, 2002, **408** (2): 171~ 176

Histone Acetylation and Cancer*

LIU Chur-Yan, SUN Hai-Jing, LU Jun, HUANG Bai-Qu**
(Institute of Genetics and Cytology, Northeast Normal University, Changchun 130024, China)

Abstract Alterations in chromatin structure by histone post-translational modifications appear to play a central role in the regulation of gene transcription. Histone modifications consist of methylation, acetylation, phosphorylation and ubiquitination. Among them histone acetylation is of critical importance. The level of histone acetylation depends on the activity of two families of enzymes, histone acetyltransferases (HATs) and histone deacetylases (HDACs). HATs, which is frequently part of multisubunit coactivator complexes, lead to the relaxation of chromatin structure and transcriptional activation, while HDACs tend to associate with multisubunit corepressor complexes, resulting in chromatin condensation and transcriptional repression of specific target genes. Chromosomal translocations are often associated with acute leukemias, and a significant number of translocations involve genes encoding HATs and HDACs. On the other hand, some histone acetylation-modifying enzymes have been located within chromosomal regions that are particularly prone to chromosomal breaks. The recent achievements in studies aimed at elucidating the biological roles of histone acetylation modifying enzymes and their potential impacts on the molecular changes involved in the development of cancers are reviewed.

Key words histone acetylation, histone acetyltransferases (HATs), histone deacetylases (HDACs), cancer

* This work was supported by grants from The National Natural Sciences Foundation of China (39970384) and The Special Funds for Major State Basic Research Project of China (G1999053902).

** Corresponding author. Tel: 86-431-5269768, E-mail: huangbq@nenu.edu.cn

Received: July 3, 2002 Accepted: August 01, 2002