

Gadd45a 在抑制细胞转化和 肿瘤恶性进展中的作用 *

姬峻芳 吴 旻 詹启敏 **

(中国医学科学院 肿瘤研究所, 分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021)
(中国协和医科大学)

摘要 *Gadd45a*, 一个受 p53 和 BRCA1 调节的生长阻滞和 DNA 损伤基因, 在抑制细胞转化和肿瘤恶性进展中扮演重要的角色. *Gadd45a* 可以通过抑制细胞生长以及促进 DNA 损伤修复等间接或者直接方式维持基因组稳定性, 从而抑制细胞转化和肿瘤的恶性进展. 此外, *Gadd45a* 还可通过对一些信号传导通路的调节, 参与肿瘤发生发展的抑制.

关键词 *Gadd45a*, 基因组稳定性, 肿瘤

学科分类号 Q756, R730

肿瘤是全球范围内严重危害人类健康的重大疾病之一, 对恶性肿瘤发生发展机制的探索一直是生命科学研究领域的热点. 肿瘤的发生发展是一个多基因共同参与、多因素相互作用、经过多个阶段最终形成的、极其复杂的生物学过程. 在外界环境因素和体内遗传因素的共同作用下, 机体内多种分子及信号传导通路发生改变, 导致细胞分裂异常、生长失控, 最终引发细胞不可控制的恶性增殖而形成肿瘤. 几乎所有的肿瘤都有一个基本特征: 细胞周期调控机制被破坏, 凋亡异常, 细胞发生基因组不稳定性. 因此, 在损伤因素的作用下, 细胞基因组的稳定性能否得以维持, 是肿瘤发生发展的关键所在.

Gadd45a 是一个生长阻滞和 DNA 损伤基因, 也是第一个被检出的 p53 下游靶基因. *Gadd45a* 可以通过 p53 依赖及非依赖两条途径被诱导表达增高, 参与细胞周期监测点、细胞凋亡、DNA 损伤修复以及信号传导等重要细胞生命活动的调节, 在维持基因组稳定性中发挥重要的功能, 并由此介入了对肿瘤发生发展的抑制.

1 *Gadd45a* 简介

Gadd45a 于 1988 年克隆自经紫外照射后的中国仓鼠卵巢细胞, 由于紫外照射可以显著诱导其表达而引起人们的关注^[1]. *Gadd45a* 基因的全称即为生

长阻滞和 DNA 损伤基因 (growth arrest and DNA damage, *Gadd*), 由于其来源于第 45 号克隆而最终被命名为 *Gadd45a*. *Gadd45a* 基因编码一个约 18 ku 大小的酸性蛋白质——*Gadd45a* 蛋白. 该蛋白质是一个 DNA 损伤诱导蛋白, 在多种损伤因素, 如电离辐射 (ionizing radiation, IR)、紫外线照射 (ultraviolet radiation, UVR)、甲磺酸甲酯 (methyl methane sulfonate, MMS)、二甲基苯蒽 (dimethylbenzanthracene, DMBA)、血清饥饿、各种化疗药物, 以及细胞密度等的作用下, 可以 p53 依赖和非依赖的方式表达上调^[2-3]. 它还是一个细胞周期依赖性蛋白, 随着细胞周期的改变, 在 G1 期表达量达到最高值, 而随着细胞周期向 S 期的过渡, 其表达量逐渐下降^[4].

Gadd45a 作为第一个被发现的 p53 下游基因, 人们对其在维持基因组稳定性中的功能进行了大量的研究. 研究发现, 当多种 DNA 损伤因素和生长阻滞因素作用于细胞时, 可以通过不同的传导通路显著诱导 *Gadd45a* 的表达上调. 而诱导表达增加的

*国家重点基础研究发展计划(973)(2002CB513101), 国家自然科学基金(30225018, 30400074), 北京自然科学基金(7043074)资助项目.

** 通讯联系人. Tel: 010-67762694, Fax: 010-67715058

E-mail: zhanqimin@pumc.edu.cn

收稿日期: 2006-06-28, 接受日期: 2006-08-29

Gadd45a 则通过多种方式参与对细胞基因组稳定性的调节, 并籍此参与对肿瘤发生发展的抑制。

2 Gadd45a 的表达调节机制

目前的研究表明, Gadd45a 主要通过两种方式被诱导表达上调。在 IR 的作用下, Gadd45a 可以通过 p53 依赖的方式表达上调, 而在非 IR 因素, 如 UVR、MMS、血清饥饿等因素, 作用时, Gadd45a 的诱导不完全依赖 p53, 其还可以被乳腺癌相关蛋白 1 (breast cancer associated protein 1, BRCA1) 以及 OCT-1、NF-YA 蛋白诱导表达上调。此外, 还存在对 Gadd45a 的转录后表达调控。

2.1 p53 诱导 Gadd45a 上调的机制

早期的研究已经发现, Gadd45a 在 IR 之后的诱导与 p53 的功能显著相关。在具有野生 p53 功能的细胞中, Gadd45a 可被 IR 诱导, 表达显著增加, 反之, Gadd45a 不被诱导^[2,5]。当细胞内的 p53 功能由于 HPV E6 蛋白的引入、主阴性突变 p53 的转染或者 p53 抑制剂的应用而灭活时, IR 诱导 Gadd45a 表达的能力显著下降^[6]。此外, 运用 p53 的下游靶基因兼主要的 p53 蛋白的负调节因子——MDM2 转染细胞时, 该细胞在 IR 处理之后的 Gadd45a 诱导同样显著下降^[7,8]。由此可见, IR 之后 Gadd45a 的诱导与 p53 蛋白密切相关。

进一步的机制研究表明, p53 诱导 Gadd45a 表达主要有两种机制: 一种是直接作用, 另一种则是通过与其他蛋白质的相互作用间接作用于 Gadd45a 基因, 调节其转录表达 (图 1)。在 Gadd45a 基因的第三个内含子区段, 存在一个高度保守的 p53 结合位点——p53 基序(p53 motif), 野生型 p53 可以与此作用位点结合, 促进 Gadd45a 基因的转录表达^[9]。同时, p53 还可以与 WT1——一个重要的肿瘤抑制蛋白及核转录因子相互作用, 进而结合于 Gadd45a 基因启动子区段的 WT1 基序 (WT1 motif), 调节 Gadd45a 基因的转录表达^[9,10]。各种影响 p53 与 WT1 结合的因素或者影响这两个蛋白质

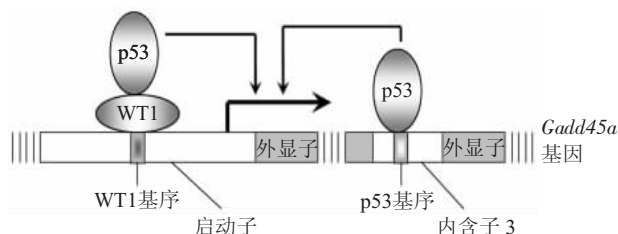


Fig. 1 The mechanism of p53-induced Gadd45a expression

图 1 p53 诱导 Gadd45a 表达的机制

功能的因素均可以导致 Gadd45a 启动子活性的下降。

2.2 p53 非依赖方式诱导 Gadd45a 表达上调的机制

一些非 IR 因素, 如 UVR、MMS、血清饥饿等, 可以诱导 Gadd45a 的显著高表达, 且这种诱导与 p53 的表达和功能没有直接关系, 在 p53 功能缺失的情况下, 这些非 IR 因素同样可以诱导 Gadd45a 的转录表达^[1,11,12]。研究发现, Gadd45a 启动子 -107 ~ -62 bp 区段可以对这些作用因素做出应答, 诱导 Gadd45a 的转录表达^[13,14]。在 Gadd45a 启动子 -107 ~ -62 bp 区段, 存在两个 OCT-1 结合位点和一个 CAAT 盒, 分别可以结合转录因子 OCT-1 与 NF-YA。在 DNA 损伤因素的作用下, OCT-1 与 NF-YA 表达增高, 并与该位点结合, 促进 Gadd45a 的转录表达^[15,16] (图 2)。

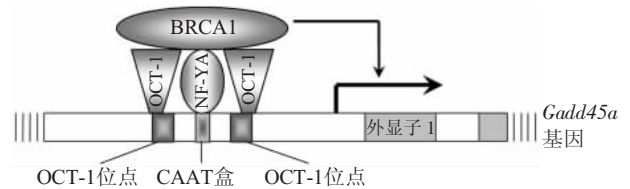


Fig. 2 The mechanisms of Gadd45a expression in a p53-independent manner

图 2 p53 非依赖方式诱导 Gadd45a 表达的机制

在多种细胞系中, BRCA1 对 Gadd45a 的转录表达调节也有重要作用, 它是 Gadd45a 在 p53 非依赖情况下诱导表达的主要调节方式之一^[15,17,18]。BRCA1 对 Gadd45a 的调节主要通过与转录因子 OCT-1 和 NF-YA 的相互作用, 进而作用于 Gadd45a 启动子区 -107 ~ -62 bp 区段的 OCT-1 结合位点和 CAAT 盒位点, 调节 Gadd45a 的转录。Gadd45a 启动子区段 OCT-1 结合位点和 CAAT 盒的突变将导致 BRCA1 对 Gadd45a 诱导表达调节作用的下降^[15]。

2.3 Gadd45a 表达的转录后调节

近期研究发现, mRNA 降解蛋白 AUF1 和翻译抑制蛋白 TIAR 对 Gadd45a 进行转录后表达调节。在细胞没有受到外界 DNA 损伤或生长阻滞因素作用的情况下, AUF1 和 TIAR 可以作用于 Gadd45a mRNA 的 3' 非翻译区, 抑制其翻译并促进其降解, 以降低 Gadd45a 蛋白的表达。而当细胞受到损伤因素作用时, AUF1 和 TIAR 则从 Gadd45a mRNA 上解离, 从而使各种促进 Gadd45a mRNA

稳定和翻译的作用因子得以结合, 使 Gadd45a 表达上调^[19].

3 Gadd45a 在维持基因组稳定性中的作用

目前已经知道, 诱导表达增加的 Gadd45a 在细胞周期调控、凋亡、DNA 损伤修复等细胞生命活动中具有重要的功能^[1, 20~27], 并由此维持了细胞基因组的稳定性.

3.1 Gadd45a 通过调节细胞生长抑制维持基因组的稳定性

Gadd45a 在多种肿瘤细胞系中的表达可以显著抑制细胞的生长, 且这一生长抑制可以不依赖 p53 的状态^[28, 29]. 研究发现, Gadd45a 介导的生长抑制与 Gadd45a 对细胞周期 G2/M 期监测点和细胞凋亡的调控密切相关.

3.1.1 Gadd45a 调节细胞 G2/M 期阻滞, 抑制细胞生长.

最初的研究发现, 将 Gadd45a 表达载体显微注射入正常人成纤维细胞, 或者损伤因素诱导 Gadd45a 高表达时, 细胞周期阻滞于 G2/M 期, 而 Gadd45a 的缺失则将导致细胞 G2/M 期监测点异常. 且 Gadd45a 诱导的 G2/M 期阻滞需要以 p53 依赖的方式进行^[24].

研究表明, 以 p53 依赖方式诱导表达增加的 Gadd45a 可以在 B23 蛋白的协助下, 进入细胞核^[30]. 在细胞核内, Gadd45a 蛋白的中心区段 (第 62~84 位氨基酸区段) 可以与细胞周期分裂相关基因 2 (cell division cycle 2, Cdc2) 发生相互作用, 导致 Cdc2/Cyclin B1 蛋白复合体解离, 形成 Gadd45a/Cdc2 复合体, 而使 Cyclin B1 蛋白游离. 解离出的 CyclinB1 出细胞核转位至胞浆, 迅速降解. 而新形成的 Gadd45a/Cdc2 复合体由于不具有 Cdc2/Cyclin B1 蛋白复合体的细胞周期依赖性激酶 (cyclin dependent kinase, CDK) 作用, 无法使细胞完成由 G2 期向 M 期的过渡, 从而诱发细胞 G2/M 期阻滞^[22, 23, 28](图 3).

同时, 被 p53 诱导表达增加的 Gadd45a 还可以活化 p53 的上游蛋白 p38 有丝分裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK), 进而使 p53 发生磷酸化蛋白稳定性增强、功能进一步活化^[31, 32]. 由此, p53-Gadd45a 正反馈调节形成 (图 3), Gadd45a 对细胞 G2/M 期阻滞进行进一步调节. p53 蛋白素有“基因组保护神”的美称, 因此, Gadd45a 通过 p53 蛋白可以参与更广泛的基因组稳

定性调节.

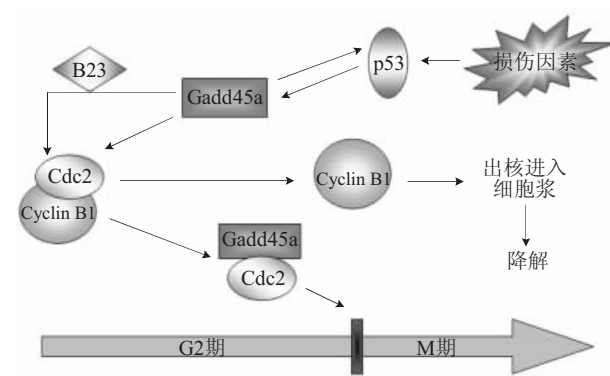


Fig. 3 Gadd45a function in regulating cell cycle G2/M arrest

图 3 Gadd45a 对细胞 G2/M 期阻滞的调节

3.1.2 Gadd45a 调节细胞凋亡, 抑制细胞生长.

不同细胞系中, 多种损伤因素的诱导均可以导致细胞发生凋亡^[21, 33, 34]. 而在 Gadd45a 基因敲除的上皮细胞中, UVR 诱导的细胞凋亡却不能发生^[32], 这提示, Gadd45a 在调节细胞凋亡中具有重要的作用. 目前研究发现, Gadd45a 可以通过两条途径调节细胞凋亡 (图 4).

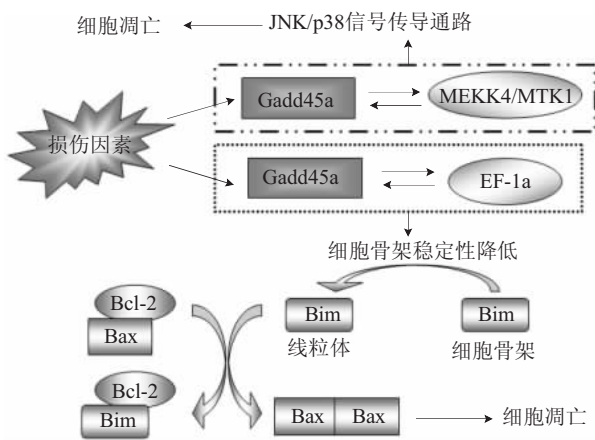


Fig. 4 Gadd45a function in regulating cell apoptosis

图 4 Gadd45a 调节细胞凋亡的机制

其一, 诱导表达增加的 Gadd45a 可以与 MTK1/MEKK4 相互作用, 进而活化 p38/c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号传导通路^[33]. 活化的 p38 和 JNK 对于细胞的凋亡有重要的促进作用, 如促进细胞发生由血清饥饿、UVR 作用、 γ 射线、热休克以及 DNA 损伤药物等诱导的细胞凋亡^[35~38].

其二, 在损伤因素的作用下, 诱导表达增加的

Gadd45a 可以与具有微管稳定作用的延伸因子-1a (elongation factor-1a, EF-1a) 发生相互作用, 破坏 EF-1a 对微管的绑定聚合功能, 导致微管聚合受到影响, 细胞骨架的稳定性降低^[21]. Bim 是一个在细胞骨架和线粒体表达定位, 并与凋亡密切相关的蛋白质, Bim 诱导的细胞凋亡与该蛋白质由细胞骨架向线粒体的转位密切相关^[21, 39]. 进一步的研究发现, Gadd45a 诱导引发的细胞骨架稳定性降低, 导致了 Bim 从细胞骨架的解离释放并向线粒体转移. 在线粒体上积累的 Bim 蛋白与线粒体膜稳定蛋白 Bcl-2 发生相互作用, 且这种相互作用随着 Gadd45a 的诱导和 Bim 在线粒体上的积累而逐渐增强. 正常情况下, Bcl-2 多以同二聚体 (Bcl-2/Bcl-2) 或异二聚体 (Bcl-2/Bax) 的形式存在, 具有稳定线粒体外膜的功能. Bim 与 Bcl-2 蛋白作用的增强使 Bax 从 Bcl-2/Bax 复合体中解离出来, 形成 Bax 寡聚体. Bax 寡聚体最终促使线粒体外膜通透性增强, 导致细胞色素 c 由线粒体内、外膜之间的膜间隙释放进入胞浆, 诱导细胞发生凋亡^[21].

3.2 Gadd45a 通过介导 DNA 损伤修复维持基因组稳定性

Gadd45a 不仅可以抑制细胞的生长, 在 DNA 损伤修复中也具有重要的功能. 研究发现, DNA 损伤后引起肿瘤的形成与 Gadd45a 缺失导致的 DNA 损伤修复能力下降密切相关^[40]. DNA 损伤修复主要包括错配修复、直接修复、切除修复、重组修复、应激反应和易错修复. 而 Gadd45a 主要参与了 DNA 损伤后 (如: UV、DMBA 等损伤因素作用) 的核酸切除修复 (nucleotide excision repair, NER)^[41, 42].

Gadd45a 缺失的细胞则表现为 NER 能力下降^[40, 42], 反义 Gadd45a 表达载体在细胞内的表达同样降低了细胞的 NER 能力^[41, 43, 44]. 研究表明, Gadd45a 通过多种机制参与了对 NER 的调控. 早期的研究发现, Gadd45a 可以与增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 相互作用, 增强细胞对损伤 DNA 的修复能力^[5, 27]. 随后的研究表明, Gadd45a 与 DNA 损伤后的染色质有较强的亲和力, 这种相互作用可以促进多种 DNA 损伤修复元件 (如: 拓扑异构酶) 与损伤 DNA 的结合及其功能的发挥, 增强细胞 DNA 损伤修复能力^[20]. Gadd45a 还可以与核心组蛋白直接作用改变染色体的结构, 或者直接调节与 DNA 修复有关的染色体结构的重塑, 使之松弛, 而易于损伤修复蛋白质作用于染色体损伤处, 增强细胞的 DNA 损伤修复能

力^[26, 41].

最近的研究发现, Gadd45a 可以与 p21 相互作用^[4], 并可能通过这种相互作用参与了对 NER 的调节. 研究发现, Gadd45a 与 p21 基因同时敲除的小鼠较单纯 Gadd45a 敲除小鼠而言, 保留了部分 DNA 损伤修复能力, 且 p21 蛋白在单纯 Gadd45a 基因敲除小鼠的大多数脏器中均呈现高水平表达^[45]. Gadd45a 可能通过对 p21 的负性调控而参与 DNA 损伤修复调节^[45]. 另外, 核转录因子 FOXO3a 还通过对 Gadd45a 表达的调节介导 FOXO3a 在 DNA 损伤后的核酸切除修复功能^[46], 这进一步说明 Gadd45a 在细胞 DNA 损伤修复中具有重要的作用.

3.3 Gadd45a 对基因组稳定性的直接调节

来自 Gadd45a 基因敲除小鼠的细胞表现出多种基因组不稳定的现象, 如多极纺锤体以及异倍体的形成、染色体异常、中心体扩增、有丝分裂及胞质分裂的异常等^[25, 41, 47], 而将 Gadd45a 蛋白重新转入该细胞时, 中心体异常扩增则受到明显抑制^[48]. Gadd45a 可以通过对细胞周期和 DNA 损伤修复的调节间接参与 DNA 损伤后基因组稳定性的维持. 此外, Gadd45a 还可以直接参与基因组稳定性的维持.

中心体的复制在基因组稳定性的维持中具有重要的作用, Gadd45a 通过对中心体复制的调节直接发挥其维持基因组稳定性的功能. 正常情况下, 中心体的复制伴随 DNA 的合成发生在细胞周期的 S 期. 而在 Gadd45a 基因敲除细胞中, 中心体于 S 期的复制速度较 Gadd45a 野生型细胞变快, 且即使在该细胞不进行 DNA 合成的情况下, 同样可以发生中心体的复制, 这表明 Gadd45a 参与调节中心体的复制, 且这种调节作用与 Gadd45a 在一定程度上参与对细胞 G1/S 监测点的调控相关^[47]. Nek2 是一个特异定位于中心体的苏氨酸 / 丝氨酸激酶, 在中心体复制过程中发挥重要作用. Gadd45a 的诱导表达还可以调节 Nek2 表达增加, 进而发挥对中心体复制的调节作用^[49]. 另外, Gadd45a 还可以与中心体调节蛋白 Aurora-A 相互作用, 抑制其激酶活性并拮抗其诱导中心体扩增的功能, 从而使基因组稳定性得以维持^[48].

近期的研究还发现, Gadd45a 缺失可以导致细胞 S 期监测点功能丧失, 从而使 DNA 合成以及中心体复制异常, 直接导致基因组不稳定性的发生^[50].

此外, *Gadd45a* 还参与染色体同源重组的调节, 而 *Gadd45a* 基因敲除可以导致染色体同源重组的频率增加, 从而使基因组不稳定性增强^[51].

4 *Gadd45a* 的基因组稳定功能与肿瘤

细胞在受到外界 DNA 损伤因素的作用下, 首先进行自我调节——细胞生长抑制和 DNA 损伤修复, 损伤修复完成的细胞再次进入细胞周期, 而无法完全获得修复的细胞则启动细胞凋亡机制, 从而维持了细胞群体的基因组稳定性. 这一系列自我调节的异常则将导致基因组不稳定性的发生, 促进细胞的恶性转化. *Gadd45a* 作为一个损伤诱导基因, 在细胞生长抑制、DNA 损伤修复以及细胞凋亡中均具有重要的功能, 其功能或者表达异常与肿瘤的发生发展关系密切.

4.1 *Gadd45a* 的细胞生长抑制功能与肿瘤发生发展的抑制

在上皮细胞受到紫外线照射的情况下, 诱导表达的 *Gadd45a* 还可以通过其促进细胞周期阻滞、细胞凋亡和 DNA 损伤修复的功能, 抑制基因组已发生异常的上皮细胞的生长, 使 DNA 损伤细胞得以进行损伤修复, 损伤严重无法完成修复的细胞则进入凋亡, 从而维持了基因组稳定性, 最终保护上皮细胞在 UVR 作用的情况下免于发生癌变^[52]. 同时 *Gadd45a* 在多种肿瘤细胞中的高表达还可以抑制这些肿瘤细胞的生长, 这也与 *Gadd45a* 细胞周期阻滞、促进细胞凋亡等抑制细胞生长的功能相关^[24, 28, 29].

4.2 *Gadd45a* 的 DNA 损伤修复功能与肿瘤发生发展的抑制

Gadd45a 基因敲除小鼠模型的建立和研究表明, *Gadd45a* 基因敲除小鼠较野生小鼠易于发生 IR、UVR、DMBA 诱导的肿瘤. 来自 *Gadd45a* 基因敲除小鼠的 MEFs 细胞具有更高的细胞恶性表型: 基因组不稳定、细胞衰老异常、细胞异常增殖、单个癌基因转化、DNA 损伤修复能力降低、不完全的胞质分裂、中心体异常扩增等^[25, 41]. 而 *Gadd45a* 基因敲除小鼠 DNA 损伤后诱发的肿瘤与该小鼠 DNA 损伤修复能力的下降和基因突变频率的增加显著相关^[40]. 同时, 在人类胰腺癌组织中已检测到较高频率的 *Gadd45a* 基因突变^[53]; 在多种乳腺癌细胞系和原位乳腺癌肿瘤组织中, 存在高频率的 *Gadd45a* 基因启动子区甲基化异常^[54]; 在非小细胞肺癌中检测到 *Gadd45a* mRNA 的表达降低^[55]. 这

些表明, *Gadd45a* 基因的异常与肿瘤的发生发展密切相关.

另外, *XPC* 基因敲除小鼠可在小鼠肺部自发形成肿瘤, 而 *Gadd45a* 基因与 *XPC* 基因的联合敲除则将促进这些肺部肿瘤的发生发展, *Gadd45a* 这一抑制肿瘤进展的作用与其促进细胞 DNA 损伤修复的功能密切相关^[56].

如上这些研究表明, *Gadd45a* 通过间接维持基因组稳定的功能——抑制细胞生长和促进 DNA 损伤修复, 以及 *Gadd45a* 直接参与维持基因组稳定的功能, 使机体群体细胞基因组稳定性得以维持, 从而抑制了肿瘤的发生和发展 (图 5).

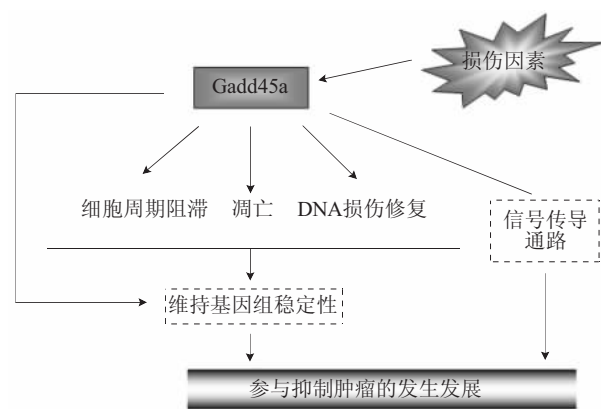


Fig. 5 *Gadd45a* negative function in the initiation and development of tumor

图 5 *Gadd45a* 在肿瘤发生发展中的作用

4.3 *Gadd45a* 的其他功能与肿瘤发生发展的抑制

Gadd45a 还通过参与一些信号传导通路抑制肿瘤的发生发展. *Gadd45a* 可以介导 MTK1 的激活^[33], 促进 p38 激酶的活化, 进一步使 p53 的稳定性和活性增强^[31, 32], 籍此参与更广泛的肿瘤抑制调控. 在上皮细胞内, *Gadd45a* 的表达即部分通过 *Gadd45a*-p38 MAPK-p53 通路保护上皮细胞免于发生 UVR 诱导的皮肤癌^[32, 52, 57]. *Gadd45a*-p38 MAPK 通路在抑制癌基因诱导的细胞生长中也具有重要的作用^[58].

最近, 有研究还表明, 在 UVR 损伤后, 诱导表达的 *Gadd45a* 可能通过 *Gadd45a*-p38 MAPK-p53- Δ Np63 α 通路调节 β -catenin 蛋白的降解, 降低了基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)的转录表达, 从而抑制细胞的侵袭转移, 由此, *Gadd45a* 参与对肿瘤转移的抑制^[59]. 同时, 诱导表达的 *Gadd45a* 还可以与 Axin/ 腺瘤型结肠息肉病蛋

白(adenomatous polyposis coli, APC)复合体中的糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthesis kinase 3 β , GSK-3 β)以及蛋白质磷酸酶 2A (protein phosphatase 2A, PP2A) 相互作用, 促进胞浆 β -catenin 蛋白的降解, 抑制肿瘤的侵袭转移^[59]。

所有这些报道表明, 诱导表达的 Gadd45a 在抑制肿瘤的发生发展中确实发挥着重要的作用(图 5)。

5 展 望

Gadd45a 作为一个细胞生长阻滞和 DNA 损伤调节基因, 在细胞对外界损伤反应调控网络中扮演举足轻重的角色, 在维持基因组稳定性和抑制肿瘤发生发展的过程中发挥重要的作用。因此, 深入研究 Gadd45a 参与这些重要生物学活动的机制, 不仅有助于人们对细胞周期蛋白、肿瘤发生发展及二者相互关系的认识, 还可以发现 Gadd45a 及其相关蛋白潜在的临床应用价值, 进一步为其在临床中的可能应用奠定基础。然而, 目前 Gadd45a 参与细胞功能调节尤其是在肿瘤发生发展中的调节机制还不十分明了, 有待我们进行更深入细致的研究。

参 考 文 献

- Fornace A J Jr, Alamo I Jr, Hollander M C. DNA damage-inducible transcripts in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, **85** (23): 8800~8804
- Kastan M B, Zhan Q, el-Deiry W S, *et al.* A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia-telangiectasia. *Cell*, 1992, **71** (4): 587~597
- Gujuluva C N, Baek J H, Shin K H, *et al.* Effect of UV-irradiation on cell cycle, viability and the expression of p53, gadd153 and gadd45 genes in normal and HPV-immortalized human oral keratinocytes. *Oncogene*, 1994, **9** (7): 1819~1827
- Kearsey J M, Coates P J, Prescott A R, *et al.* Gadd45 is a nuclear cell cycle regulated protein which interacts with p21Cip1. *Oncogene*, 1995, **11** (9): 1675~1683
- Zhan Q, Bae I, Kastan M B, *et al.* The p53-dependent gamma-ray response of GADD45. *Cancer Res*, 1994, **54** (10): 2755~2760
- Zhan Q, Fan S, Smith M L, *et al.* Abrogation of p53 function affects gadd gene responses to DNA base-damaging agents and starvation. *DNA Cell Biol*, 1996, **15** (10): 805~815
- Bond G L, Hu W, Levine A J. MDM2 is a central node in the p53 pathway: 12 years and counting. *Curr Cancer Drug Targets*, 2005, **5** (1): 3~8.
- Chen C Y, Oliner J D, Zhan Q, *et al.* Interactions between p53 and MDM2 in a mammalian cell cycle checkpoint pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91** (7): 2684~2688
- Zhan Q, Chen I T, Antinore M J, *et al.* Tumor suppressor p53 can participate in transcriptional induction of the GADD45 promoter in the absence of direct DNA binding. *Mol Cell Biol*, 1998, **18** (5): 2768~2778
- Maheswaran S, Park S, Bernard A, *et al.* Physical and functional interaction between WT1 and p53 proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90** (11): 5100~5104
- Papathanasiou M A, Fornace A J Jr. DNA-damage inducible genes. *Cancer Treat Res*, 1991, **57**: 13~36
- Fornace A J Jr, Jackman J, Hollander M C, *et al.* Genotoxic-stress-response genes and growth-arrest genes. gadd, MyD, and other genes induced by treatments eliciting growth arrest. *Ann N Y Acad Sci*, 1992, **663**: 139~153
- Jin S, Fan F, Fan W, *et al.* Transcription factors Oct-1 and NF-YA regulate the p53-independent induction of the GADD45 following DNA damage. *Oncogene*, 2001, **20** (21): 2683~2690
- Takahashi S, Saito S, Ohtani N, *et al.* Involvement of the Oct-1 regulatory element of the gadd45 promoter in the p53-independent response to ultraviolet irradiation. *Cancer Res*, 2001, **61** (3): 1187~1195
- Fan W, Jin S, Tong T, *et al.* BRCA1 regulates GADD45 through its interactions with the OCT-1 and CAAT motifs. *J Biol Chem*, 2002, **277** (10): 8061~8067
- Zhao H, Jin S, Fan F, *et al.* Activation of the transcription factor Oct-1 in response to DNA damage. *Cancer Res*, 2000, **60** (22): 6276~6280
- Jin S, Zhao H, Fan F, *et al.* BRCA1 activation of the GADD45 promoter. *Oncogene*, 2000, **19** (35): 4050~4057
- Harkin D P, Bean J M, Miklos D, *et al.* Induction of GADD45 and JNK/SAPK-dependent apoptosis following inducible expression of BRCA1. *Cell*, 1999, **97** (5): 575~586
- Lal A, Abdelmohsen K, Pullmann R, *et al.* Posttranscriptional derepression of GADD45alpha by genotoxic stress. *Mol Cell*, 2006, **22** (1): 117~128
- Zhan Q. Gadd45a, a p53- and BRCA1-regulated stress protein, in cellular response to DNA damage. *Mutat Res*, 2005, **569** (1~2): 133~143
- Tong T, Ji J, Jin S, *et al.* Gadd45a expression induces Bim dissociation from the cytoskeleton and translocation to mitochondria. *Mol Cell Biol*, 2005, **25** (11): 4488~4500
- Jin S, Antinore M J, Lung F D, *et al.* The GADD45 inhibition of Cdc2 kinase correlates with GADD45-mediated growth suppression. *J Biol Chem*, 2000, **275** (22): 16602~16608
- Zhan Q, Antinore M J, Wang X W, *et al.* Association with Cdc2 and inhibition of Cdc2/Cyclin B1 kinase activity by the p53-regulated protein Gadd45. *Oncogene*, 1999, **18** (18): 2892~2900
- Wang X W, Zhan Q, Coursen J D, *et al.* GADD45 induction of a G2/M cell cycle checkpoint. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (7): 3706~3711
- Hollander M C, Sheikh M S, Bulavin D V, *et al.* Genomic instability in Gadd45a-deficient mice. *Nat Genet*, 1999, **23** (2): 176~184
- Carrier F, Georgel P, Pourquier P, *et al.* Gadd45, a p53-responsive stress protein, modifies DNA accessibility on damaged chromatin.

- Mol Cell Biol, 1999, **19** (3): 1673~1685
- 27 Smith M L, Chen I T, Zhan Q, *et al.* Interaction of the p53-regulated protein Gadd45 with proliferating cell nuclear antigen. *Science*, 1994, **266** (5189): 1376~1380
 - 28 Jin S, Tong T, Fan W, *et al.* GADD45-induced cell cycle G2-M arrest associates with altered subcellular distribution of cyclin B1 and is independent of p38 kinase activity. *Oncogene*, 2002, **21** (57): 8696~8704
 - 29 Zhan Q, Lord K A, Alamo I, *et al.* The gadd and MyD genes define a novel set of mammalian genes encoding acidic proteins that synergistically suppress cell growth. *Mol Cell Biol*, 1994, **14** (4): 2361~2371
 - 30 Gao H, Jin S, Song Y, *et al.* B23 regulates GADD45a nuclear translocation and contributes to GADD45a-induced cell cycle G2-M arrest. *J Biol Chem*, 2005, **280** (12): 10988~10996
 - 31 Jin S, Mazzacurati L, Zhu X, *et al.* Gadd45a contributes to p53 stabilization in response to DNA damage. *Oncogene*, 2003, **22** (52): 8536~8540
 - 32 Hildesheim J, Bulavin D V, Anver M R, *et al.* Gadd45a protects against UV irradiation-induced skin tumors, and promotes apoptosis and stress signaling via MAPK and p53. *Cancer Res*, 2002, **62** (24): 7305~7315
 - 33 Takekawa M, Saito H. A family of stress-inducible GADD45-like proteins mediate activation of the stress-responsive MTK1/MEKK4 MAPKKK. *Cell*, 1998, **95** (4): 521~530
 - 34 Vairapandi M, Balliet A G, Fornace A J Jr, *et al.* The differentiation primary response gene MyD118, related to GADD45, encodes for a nuclear protein which interacts with PCNA and p21WAF1/CIP1. *Oncogene*, 1996, **12** (12): 2579~2594
 - 35 Butterfield L, Storey B, Maas L, *et al.* c-Jun NH2-terminal kinase regulation of the apoptotic response of small cell lung cancer cells to ultraviolet radiation. *J Biol Chem*, 1997, **272** (15): 10110~10116
 - 36 Chen Y R, Meyer C F, Tan T H. Persistent activation of c-Jun N-terminal kinase 1 (JNK1) in gamma radiation-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 1996, **271** (2): 631~634
 - 37 Chen Y R, Wang X, Templeton D, *et al.* The role of c-Jun N-terminal kinase (JNK) in apoptosis induced by ultraviolet C and gamma radiation. Duration of JNK activation may determine cell death and proliferation. *J Biol Chem*, 1996, **271** (50): 31929~31936
 - 38 Zanke B W, Boudreau K, Rubie E, *et al.* The stress-activated protein kinase pathway mediates cell death following injury induced by cis-platinum, UV irradiation or heat. *Curr Biol*, 1996, **6** (5): 606~613
 - 39 Puthalakath H, Huang D C, O'Reilly L A, *et al.* The proapoptotic activity of the Bcl-2 family member Bim is regulated by interaction with the dynein motor complex. *Mol Cell*, 1999, **3** (3): 287~296
 - 40 Hollander M C, Kovalsky O, Salvador J M, *et al.* Dimethyl-benzanthracene carcinogenesis in Gadd45a-null mice is associated with decreased DNA repair and increased mutation frequency. *Cancer Res*, 2001, **61** (6): 2487~2491
 - 41 Smith M L, Ford J M, Hollander M C, *et al.* p53-mediated DNA repair responses to UV radiation: studies of mouse cells lacking p53, p21, and/or gadd45 genes. *Mol Cell Biol*, 2000, **20** (10): 3705~3714
 - 42 Maeda T, Hanna A N, Sim A B, *et al.* GADD45 regulates G2/M arrest, DNA repair, and cell death in keratinocytes following ultraviolet exposure. *J Invest Dermatol*, 2002, **119** (1): 22~26
 - 43 Smith M L, Seo Y R. p53 regulation of DNA excision repair pathways. *Mutagenesis*, 2002, **17** (2): 149~156
 - 44 Smith M L, Kontny H U, Zhan Q, *et al.* Antisense GADD45 expression results in decreased DNA repair and sensitizes cells to u.v.-irradiation or cisplatin. *Oncogene*, 1996, **13** (10): 2255~2263
 - 45 Maeda T, Espino R A, Chomey E G, *et al.* Loss of p21WAF1/Cip1 in Gadd45-deficient keratinocytes restores DNA repair capacity. *Carcinogenesis*, 2005, **26** (10): 1804~1810
 - 46 Tran H, Brunet A, Grenier J M, *et al.* DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. *Science*, 2002, **296** (5567): 530~534
 - 47 Hollander M C, Fornace A J Jr. Genomic instability, centrosome amplification, cell cycle checkpoints and Gadd45a. *Oncogene*, 2002, **21** (40): 6228~6233
 - 48 Shao S, Wang Y, Jin S, *et al.* GADD45a interacts with aurora-A and inhibits its kinase activity. *J Biol Chem*, 2006, **281** (39): 28943~28950
 - 49 Fry A M. The Nek2 protein kinase: a novel regulator of centrosome structure. *Oncogene*, 2002, **21** (40): 6184~6194
 - 50 Hollander M C, Philburn R T, Patterson A D, *et al.* Genomic instability in Gadd45a-/- cells is coupled with S-phase checkpoint defects. *Cell Cycle*, 2005, **4** (5): 704~709
 - 51 Bishop A J, Hollander M C, Kosaras B, *et al.* Atm-, p53-, and Gadd45a-deficient mice show an increased frequency of homologous recombination at different stages during development. *Cancer Res*, 2003, **63** (17): 5335~5343
 - 52 Ziegler A, Jonason A S, Leffell D J, *et al.* Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*, 1994, **372** (6508): 773~776
 - 53 Yamasawa K, Nio Y, Dong M, *et al.* Clinicopathological significance of abnormalities in Gadd45 expression and its relationship to p53 in human pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*, 2002, **8** (8): 2563~2569
 - 54 Wang W, Huper G, Guo Y, *et al.* Analysis of methylation-sensitive transcriptome identifies GADD45a as a frequently methylated gene in breast cancer. *Oncogene*, 2005, **24** (16): 2705~2714
 - 55 Higashi H, Vallbohmer D, Warnecke-Eberz U, *et al.* Down-regulation of Gadd45 expression is associated with tumor differentiation in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 2006, **26** (3A): 2143~2147
 - 56 Hollander M C, Philburn R T, Patterson A D, *et al.* Deletion of XPC leads to lung tumors in mice and is associated with early events in human lung carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102** (37): 13200~13205
 - 57 Li G, Mitchell D L, Ho V C, *et al.* Decreased DNA repair but normal apoptosis in ultraviolet-irradiated skin of p53-transgenic mice. *Am J Pathol*, 1996, **148** (4): 1113~1123

58 Bulavin D V, Kovalsky O, Hollander M C, *et al.* Loss of oncogenic H-ras-induced cell cycle arrest and p38 mitogen-activated protein kinase activation by disruption of Gadd45a. *Mol Cell Biol*, 2003, **23** (11): 3859~3871

59 Hildesheim J, Belova G I, Tyner S D, *et al.* Gadd45a regulates matrix metalloproteinases by suppressing DeltaNp63alpha and beta-catenin via p38 MAP kinase and APC complex activation. *Oncogene*, 2004, **23** (10): 1829~1837

Gadd45a Function in Suppressing Cell Transformation and Tumor Malignancy*

JI Jun-Fang, WU Min, ZHAN Qi-Min**

(State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract *Gadd45a*, a p53 and BRCA1-regulated growth arrest and DNA damage gene, plays important roles in suppressing cell transformation and tumor malignancy. Gadd45a maintains the genomic stability through inhibiting the cell growth and promoting the DNA repair etc, by which it suppresses the tumor development. Additionally, Gadd45a is involved in some important signaling pathway, contributing to its function in tumor suppressing.

Key words Gadd45a, genomic stability, tumor

*This work was supported by grants from The National Basic Research Program of China (2002CB513101), The National Natural Science Foundation of China (30225018 and 30400074), and The Beijing Natural Science Foundation (7043074).

**Corresponding author . Tel: 86-10-67762694, Fax: 86-10-67715058, E-mail: zhanqimin@chinalab.gov.cn

Received: June 28, 2006 Accepted: August 29, 2006