

候选抑瘤基因 BRD7 及家族蛋白的功能研究进展*

刘华英 李桂源**

(中南大学肿瘤研究所, 长沙 410078)

摘要 溴区结构 (bromodomain) 是近年来发现的广泛分布于多种生物中的一种高度保守的结构域, 溴区结构蛋白通过参与信号依赖性的基因转录调控而广泛参与细胞内重要的生命活动. BRD7 基因是 1999 年克隆的一个新的 bromodomain 基因, GenBank 登录号为 AF152604 或 AF152605. eMotif 分析表明, BRD7 蛋白包含多个磷酸化位点和一个保守 bromodomain 功能域, Blast 显示 BRD7 蛋白与人的 Celtix-1 及鼠的 bromodomain 蛋白 BP75 具有高度的同源性. 利用转基因技术已证实, 在鼻咽癌细胞系 HNE1 中过表达 BRD7 基因可以抑制其细胞生长和细胞周期 G1-S 的进程, 并部分逆转鼻咽癌细胞 HNE1 的恶性表型. 为了全面地揭示 BRD7 基因的细胞内生物学功能, 深入了解 BRD7 基因的细胞内整体信息流向, 中南大学肿瘤研究所细胞遗传室已从上、中、下游三个不同层面对 BRD7 基因的功能研究展开了初步的探索.

关键词 BRD7 基因, 溴区结构功能域, BRD7 基因功能
学科分类号 Q74

1 溴区结构是一个重要的保守结构域

溴区结构 (bromodomain) 是近年来发现的广泛分布于多种生物中的一种高度保守的结构域, 较多存在于转录相关蛋白质 (如染色质组装分子和组蛋白乙酰化酶等) 中, 可特异性地与组蛋白末端乙酰化的赖氨酸位点结合, 并将核内的组蛋白乙酰化信号传递给转录相关的蛋白质复合物, 通过改变染色质的构象, 协调多个转录复合物与染色质模板的有序结合而参与信号依赖性基因转录调控^[1-4]. 因此, bromodomain 蛋白是通过参与信号依赖性的基因转录调控而广泛参与细胞内重要的生命活动. 更为重要的是, bromodomain 基因的遗传学改变参与了肿瘤的发生, 其作用机制是遗传学改变的 bromodomain 基因可导致某些肿瘤相关基因转录失调和细胞内重要生命活动的异常^[5], 如 bromodomain 基因 BRD4 通过染色体移位与 NUT (nuclear protein in testis) 产生融合瘤基因, 导致 BRD4 的细胞周期调控功能异常, 从而参与了上皮性肿瘤的发生^[6,7], CBP/P300 通过染色质移位与 MOZ (monocytic leukemia zinc finger protein) 产生融合基因, 导致组蛋白乙酰化状态的失衡和基因转录异常而参与急性粒细胞性白血病的发生, CBP/P300 基因杂合性丢失的转基因鼠有发生造血

系统恶性疾病的倾向^[8,9]. 因此, 对 bromodomain 基因的功能研究不仅有助于阐明基因转录调控和细胞重要生命活动的分子机制, 而且可以从基因转录失调的角度研究肿瘤的发生机制并为肿瘤治疗提供新的策略.

2 BRD7 基因是一个新的 bromodomain 基因

BRD7 基因是余鹰等^[10]于 1999 年在 cDNA 代表性差异分析 (cDNA RDA) 的基础上, 采用混合探针文库筛选法获得的一个在鼻咽癌活检组织中表达下调的基因, GenBank 登录号为 AF152604 或 AF152605. 该基因定位于染色体 16q¹¹~16q¹², 在心、脑、肺和骨骼肌组织中表达较高, 其 cDNA 全长为 2 317 bp, 开放阅读框 (ORF) 含有 651 个氨基酸. eMotif 分析表明, BRD7 蛋白包含多个磷酸化位点, 在 129~237 氨基酸残基处含有一个保守 bromodomain 功能域, Blast 显示 BRD7 蛋白与人的 Celtix-1 及鼠的 bromodomain 蛋白 BP75 具有高度的同源性, 说明 BRD7 基因是一个新的 bromodomain 基因.

*国家自然科学基金重大项目(30330560), 国家自然科学基金资助项目(30200135, 30300175, 30400238).

** 通讯联系人.

Tel/Fax: 0731-4805383, E-mail: ligy@xyism.net

收稿日期: 2005-04-18, 接受日期: 2005-05-31

3 国外有关 BRD7 及家族蛋白功能研究概况

Kzhyshkowska 等^[11]报道, BRD7 作为核转录因子, 与 E1B-AP₅ 形成复合物在核内发挥转录调控作用, 并通过溴区结构域与组蛋白 H2A、H2B、H₃ 和 H₄ 结合, 通过溴区结构域以外的结构域与 E1B-AP5 蛋白相结合, 阻断 E1B-AP5-BRD7 复合物的形成可以增加 E1B-AP5 的基础转录的负性调节活性, 使 E1B-AP5 从一个激素依赖性启动子的激活子转变为一个强抑制子. Staal 等^[12]运用双酵母杂交技术筛选到与 BRD7 蛋白有 99% 同源性的 Celtix-1 蛋白和 IRF-2 (interferon regulatory factor) 有交互作用, 定位于细胞核内, 并与活化的染色质和超磷酸化的 RNA 聚合酶 II 结合. 另外, Kim 等^[13]认为, 与 BRD7 高度同源的鼠 bromodomain 蛋白 BP75 和 Dvl-1 直接交互作用, 并与 Dvl-1 协同性地参与 Wnt 通路的信号调节作用. Yao 等^[14]报道, BP75 蛋白在小鼠杂合子基因活化 ZGA (zygotic gene activation) 过程中起着非常重要的作用, 而 ZGA 是早期胚胎发育所必需的. 所有这些研究表明: BRD7 基因是一个重要的功能基因, 它通过对多信号通路的调节而参与细胞内重要的生物学功能的调节.

4 BRD7 基因对鼻咽癌细胞 HNE1 的细胞生物学行为的影响

余鹰等^[15]利用转基因技术和 Tet-on 表达系统建立了一株受强力霉素诱导表达 BRD7 的鼻咽癌细胞系 Tet-on-BRD7-HNE1, 并利用 MTT、克隆形成实验等细胞生物学特性鉴定实验, 证实了 BRD7 对鼻咽癌细胞的生长抑制作用. 进一步采用 BrdU 掺入实验和流式细胞分析实验, 发现 BRD7 可抑制鼻咽癌细胞周期 G1-S 的进程, 抑制细胞增殖, 但并未观察到 BRD7 基因对凋亡的影响, 表明 BRD7 对鼻咽癌细胞 HNE1 的生长抑制作用是由于 BRD7 对细胞周期的阻滞作用引起的 (图 1).

BRD7 基因的细胞生物学行为是 BRD7 基因整体信息在细胞内经过多途径、多阶段产生的最终效应. 或许这个基因在细胞内的生物学效应还远不只这些, 要真正完全揭示 BRD7 基因的细胞内生物学功能, 可能应首先深入而全面地了解它的细胞内整体信息流向, 以下是中南大学肿瘤研究所细胞遗传室从上、中、下游三个不同层面对 BRD7 基因展开的功能研究概况.

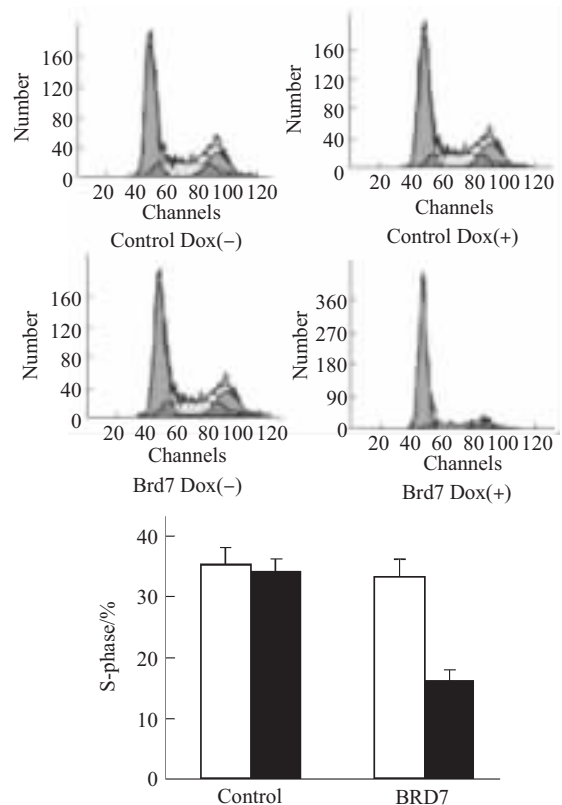


Fig.1 The results of flow cytometry analysis^[24]

图 1 流式细胞分析结果^[24]

实验组(Tet-on-BRD7-HNE1)和对照组(转染空白载体)的细胞分别经 DOX 诱导与未诱导处理, 收集细胞, 70%乙醇固定, 用流式细胞仪 (FACSort) 检测每组细胞中各时相细胞的比例. 结果表明, 在实验组中, BRD7 的诱导表达使 S 期的细胞明显减少, 而在对照细胞中, 诱导剂的加入并未明显改变 S 期的细胞数量, 表明 BRD7 的诱导表达可抑制细胞周期 G1-S 期的进程. □: DOX-; ■: DOX+.

5 BRD7 基因的上游分子事件

研究 BRD7 基因的上游分子事件是研究 BRD7 基因整体功能的一个重要组成部分, 只有在弄清楚 BRD7 基因的上游信息流向后, 才能真正找到鼻咽癌病因发病机制中异常调控 BRD7 基因的环节.

BRD7 基因启动子克隆: 利用生物信息学技术, 该实验室对 BRD7 基因 5' 上游区段约 6 kb 的基因组序列进行了分析, PromoterInspector, PromoterScan 和 Neural Network 等多个软件的分析结果都表明, 大约在翻译起始密码子 ATG 上游约 500 bp 序列内有一个启动子区域. 这个区域不含 TATA 盒, 也不含 CAAT 盒, 而是一个高 GC 含量区域. 欧洲生物信息研究所 EMBOSS CpGplot 软件分析表明, 从 ATG 上游 -56 bp 至 -418 bp 为一个

CpG岛. 该预测 CpG 岛与预测的启动子区几乎相重叠. IFSEARCH 和 MatInspector Release Professional 两个软件预测结果显示: 这一启动子区域内有多个可能的 Sp1(stimulating protein I) 转录因子结合位点, 2 个 E2F, 2 个 AP2 转录因子结合位点, 还有其他一些转录因子, 如: MYC-MAX、AP1、MAE、CPBP、IRF-3、Zinc finger/poz 等的结合位点.

为了寻找 BRD7 基因的启动子, 他们以生物信息学分析结果为参考出发点, 以正常人血细胞中分离的 gDNA 为模板, 特异性地扩增出了一个约 1.5 kb 的片段(-1012/+496 bp), 继而定向克隆入 PGL-3-Enhancer 表达载体, 利用基因转染和荧光素酶技术检测这一片段的启动子活性, 结果表明, 片段-1012/+496 bp 具有与 SV40 启动子一般强度的活性. 为了精确定位 BRD7 基因启动子区域, 以载体 PGL3-1012/+496 为模板, 构建一系列的缺失突变体, 同样利用基因转染和荧光素酶技术检测这些突变体片段的启动子活性, 结果显示: 片段-293/-168 bp 是目前为止克隆出的 BRD7 基因最短的活性启动子区域.

寻找 BRD7 基因的上游调控分子, 阐述这些上游调控分子对 BRD7 基因启动子活性及 BRD7 基因在细胞内生物学功能的影响: BRD7 基因 125bp 的启动子区域内有 Sp1、c-Myc、E2F6 及 AP2 蛋白

因子的结合位点, 这些蛋白质因子大都是经典分子, 对某些基因的转录调控起至关重要的作用. 如: Sp1 蛋白是一类存在于哺乳动物细胞中泛表达的转录调节蛋白, 参与非常多的基因转录调控^[6]. 资料表明, 很大一部分看家基因的调控区域内含有多个 Sp1 结合位点, Sp1 蛋白在这类基因的转录调控中充当一个转录活化的信号, 也就是说 Sp1 蛋白作为启动子的强激活因子参与这类基因的转录调控^[7]. 转录因子 c-Myc 通常与 Max 形成异源二聚体结合于靶基因, 并通过局部改变染色质的乙酰化状态而激活基因转录^[8]. E2F6 与 E2F 家族其他成员功能不同, 在基因转录调控中起抑制作用, 并且 E2F6 与 c-Myc 是一对有相互拮抗作用的蛋白质因子, 主要参与细胞周期相关基因的转录调控^[9]. 结合于 BRD7 基因活性启动子区域的这些蛋白质因子对 BRD7 基因的启动子活性是否也具有相似的重要调节作用? 利用凝胶迁移率 (EMSA) 实验, supershift 实验及染色质免疫共沉淀实验, 中南大学肿瘤研究所细胞遗传室已从体内外两方面证实, 蛋白质因子 Sp1、E2F6/DP2 及 AP2 与 BRD7 基因活性启动子区域的相互作用关系 (图 2). 目前他们正在进一步证实这些蛋白质因子对 BRD7 基因启动子活性、调节下游靶分子的功能及 BRD7 基因细胞内生物学功能的影响, 最终达到准确地确定 BRD7 基因的上游调控分子及上游分子事件.

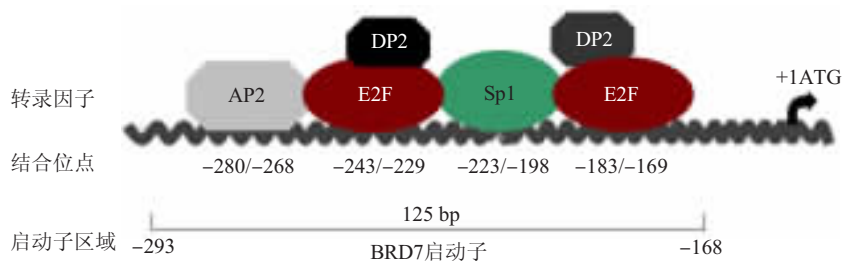


Fig.2 Schematic representative interaction between BRD7 promoter and transcriptional factor Sp1, E2F/DP2 and AP2^[6]

图 2 BRD7 基因启动子与转录因子 Sp1、E2F/DP2 及 AP2 的相互作用关系示意图^[6]
以翻译起始密码子 ATG 的 A 为 +1, -293 至 -168 bp 之间的序列为 BRD7 基因的启动子, 利用凝胶迁移率(EMSA)实验, supershift 实验及染色质免疫共沉淀实验已证实了蛋白质因子 Sp1、E2F/DP2、AP2 直接结合于 BRD7 基因的启动子区.

BRD7 基因的 CpG 岛, Sp1 结合位点甲基化作用对 BRD7 基因启动子活性及 BRD7 基因细胞内生物学功能的影响: 很多资料表明, 一个高 GC 含量启动子区很可能存在 CPG 岛及 CPG 位点的 DNA 甲基化. 这种启动子区甲基化有时可能是某个

或某几个 Sp1 关键结合位点的甲基化, 有时可能是整个 CPG 岛甲基化. 这类 DNA 甲基化可导致基因表达下调, 甚至表达完全丧失^[20]. 针对 BRD7 基因这样一个高 GC 含量启动子区, 是否可能存在 CPG 岛或 Sp1 结合位点甲基化? 甲基化作用对 BRD7

基因启动子活性是否起调节作用? 利用亚硫酸盐 DNA 测序法, 确定 BRD7 基因启动子区是否存在 CpG 岛、Sp1 结合位点甲基化, 再用甲基化酶处理 BRD7 基因启动子-荧光素酶表达质粒, 瞬时转染 HEK293 或 COS7 细胞, 确定 DNA 甲基化对 BRD7 基因启动子活性的影响, 并结合细胞生物学实验, 考察 BRD7 基因 CpG 岛, Sp1 结合位点甲基化作用对细胞内生物学行为的影响。

6 BRD7 基因的中游分子事件

中游分子事件是一个基因的细胞内整体信息流向的一个非常重要的环节, 它主要是以蛋白质相互作用的方式而发挥调节功能. 利用免疫荧光技术发现 BRD7 蛋白定位于细胞核, 并证实核定位信号是 BRD7 基因在鼻咽癌细胞中发挥抑瘤功能和调控下游靶基因所必需的信号序列。

根据 bromodomain 的功能推测: BRD7 蛋白作为一新的核 bromodomain 蛋白, 可能通过与其他核蛋白质相互作用的方式参与基因转录调控。

为了证实上述推测, 探索 BRD7 基因在鼻咽癌中参与的细胞内过程及其作用机制, 采用酵母双杂交的方法, 余鹰等^[21]筛选到了与 BRD7 蛋白相互作用的蛋白 BRD2、BRD3、 β -I κ B 激酶、KIAA1375 蛋白、IL-7 和接头相关蛋白复合物 3 δ -1 等, 并用免疫共沉淀验证了 BRD2、BRD3 与 BRD7 蛋白之间的交互作用, BRD2 和 BRD3 均为 bromodomain 蛋白, 且 BRD2 在细胞核内参与了基因转录调控, 因此, BRD7 可能单独或作为 BRD2、BRD3 的分子伴侣参与某些基因的转录调控, 但确凿的研究证据还有待于进一步探索。

以上这些提示, BRD7 蛋白可能通过与其他蛋白质之间相互作用的方式而参与基因转录调控, 从而调控鼻咽癌细胞的一些重要的生命活动, 抑制鼻咽癌细胞的恶性表型。

7 BRD7 基因的下游分子事件

下游分子事件是一个基因作用的靶点, 直接关联到基因的最终生物学功能. 为寻找 BRD7 基因的下游作用靶基因, 利用可诱导 Tet-on 表达系统, 周洁等^[22]建立了一株可调控 BRD7 表达的鼻咽癌细胞系 Tet-on-BRD7-HNE2, 并用诱导与未诱导状态下的细胞总 RNA 与细胞周期特异性的基因芯片 (包含 111 个细胞周期相关基因) 进行杂交, 筛选出 13 个 BRD7 在细胞周期中作用的靶分子. 这些靶分

子涉及到重要信号传导通路 Ras/MEK/ERK 和 Rb/E2F, 进一步采用报道基因法检测 BRD7 对靶基因 E2F3 启动子活性的影响, 发现 BRD7 的确可下调 E2F3 启动子的活性, 提示 BRD7 可能通过调控一些信号分子的转录而参与了包括细胞周期在内的重要细胞内活动。

真核细胞的基因转录调控是一高度复杂而有序的过程, 除了直接参与转录的 RNA 多聚酶外, 还需要染色质组装分子 (chromatin remodelling molecules)、组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferase, HAT) / 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 以及转录共激活分子等多个分子的协同参与. 组蛋白乙酰转移酶 / 组蛋白去乙酰化酶可对组蛋白末端进行乙酰化 / 去乙酰化修饰, 并协同染色质组装分子, 改变染色质的构象, 解除染色质的高级结构对转录过程的抑制作用, 募集转录因子并促进其与染色质模板的结合, 从而共同促进转录过程的完成^[23,24]. 利用染色质免疫共沉淀实验 (CHIP) 发现 BRD7 蛋白并不能与靶分子 E2F3 的启动子直接结合, 但 BRD7 可特异性地与乙酰化组蛋白 H3 结合, 提示 BRD7 对靶分子的转录调控方式是在染色质水平的一种间接方式^[25]. 也就是说, BRD7 对靶基因的转录调控作用可能是通过传递核内组蛋白乙酰化信号, 改变染色质的构象而实现的. 对 bromodomain 缺失的 BRD7 突变体的研究也证实, BRD7 通过 bromodomain 与乙酰化染色质结合是其实现转录调控功能的前提. 以上研究结果提示, BRD7 是一鼻咽癌相关的候选抑瘤基因, 它可能通过调控一些细胞周期因子的转录而抑制鼻咽癌细胞周期进程, 抑制鼻咽癌细胞的生长 (图 3)。

8 对 BRD7 基因整体信息网络研究的展望

上述有关 BRD7 基因的功能研究还只是初期探索阶段, 对 BRD7 基因的上、中、下游三个层面的全面功能研究还有待于深化. 一个基因在细胞生物体内往往是以网络形式而发挥多方面的功能. BRD7 基因在上游信息网络中受到多个基因的调控, 在中游又与多个基因的编码蛋白形成复合体而发挥功能, 在下游可能调控多个靶基因, BRD7 基因功能的整体结构是个复杂的网络形式. 只有在深入而全面地了解 BRD7 基因的整体信息流向后, 才能最终揭示其真正面目——BRD7 基因的细胞内生物学功能。

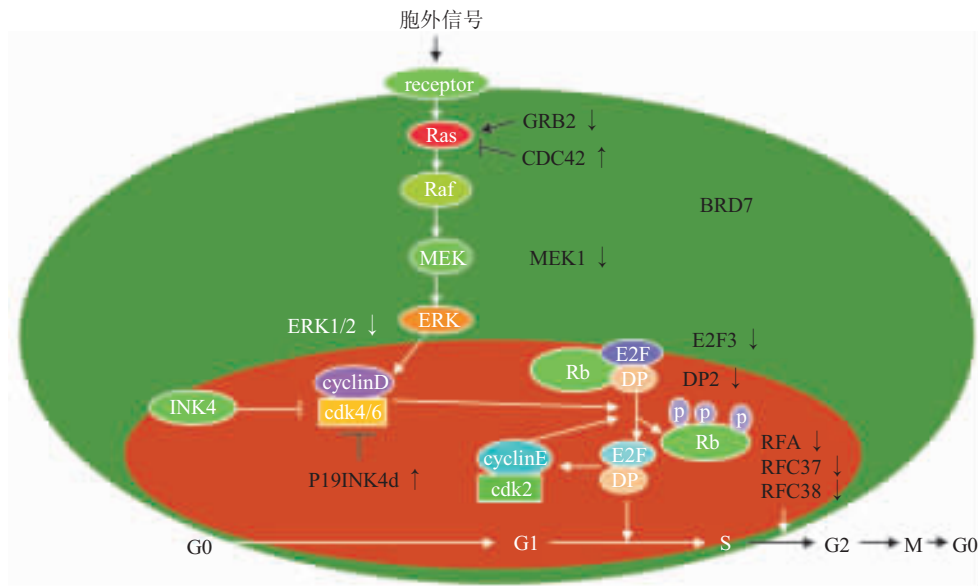


Fig.3 Schematic representative location of BRD7 target molecules involved in the pathways of signal transduction and cell cycle regulation^[24]

图 3 由细胞周期基因芯片筛选出的 BRD7 潜在靶分子在信号传导和细胞周期调控通路中的位置示意图^[24]
从图中可以看出, BRD7 的靶分子主要涉及 ras/MEK/ERK 和 Rb/E2F 两条信号通路。Rb/E2F 通路直接参与了细胞周期 G1-S 进程的调控, 而 ras/MEK/ERK 通路可间接调控 G1-S 进程。

参考文献

- Filetici P, Orngi P, Ballario P. The bromodomain: a chromatin browser. *Frontiers in Bioscience*, 2001, **6** (1): 866~876
- Dyson M H, Rose S, Mahadevan L C, *et al.* Acetyllsine-binding and function of bromodomain-containing proteins in chromatin. *Frontiers in Bioscience*, 2001, **6** (1): 853~865
- Horn P J, Peterson C L. The bromodomain: a regulator of ATP-dependent chromatin remodeling. *Frontiers in Bioscience*, 2001, **6** (1): 1019~1023
- Gerald V D. Bromodomain motifs and "scaffolding". *Frontiers in Bioscience*, 2001, **6** (1): 1065~1068
- Wolffe A P. Chromatin remodeling: why it is important in cancer. *Oncogene*, 2001, **20**: 2988~2990
- French C A, Miyoshi I, Kubonishi I, *et al.* BRD4-NUT fusion oncogene: a novel mechanism in aggressive carcinoma. *Cancer Res*, 2003, **63** (2): 304~307
- French C A, Miyoshi I, Kroll T G, *et al.* BRD4 bromodomain gene rearrngent in aggressive carcinoma with translocation t(15; 19). *Am J Pathol*, 2001, **159** (6): 1979~1980
- Lavau C, Du C, Thirmin M, *et al.* Chromatin-related properties of CBP fused to MLL generate a myeloplasic syndrome that evolves into myeloid leukemia. *EMBO*, 2000, **19** (17): 4655~4664
- Panagopoulos I, Fioretos T, Isaksson M, *et al.* Fusion of the MORF and CBP gene in acute myeloid leukemia with the t(10;16)(q22; p13). *Hum Mol Genet*, 2001, **10** (4): 395~404
- 余 鹰, 谢 奕, 李桂源. 一个新鼻咽癌抑瘤候选基因的克隆及其功能初步分析. *生物化学与生物物理进展*, 2000, **27** (3): 319~323
- Yu Y, Xie Y, Li G Y. *Prog Biochem Biophys*, 2000, **27** (3): 319~323
- Kzhyshkowska J, Rusch A, Wolf H, *et al.* Regulation of transcription by the heterogeneous nuclear ribonucleoprotein EIB-AP5 is mediated by complex formation with the novel bromodomain-containing protein BRD7. *Biochem J*, 2003, **371** (Pt 2): 385~393
- Staal A, Enserink J M, Stein J L, *et al.* Molecular characterization of Celtix-1 a bromodomain protein interacting with the transcription factor interferon regulatory factor 2. *J Cell Physio*, 2000, **185**: 269~279
- Kim S, Lee J, Park J, *et al.* BP75, bromodomain-containing M(r) 75 000 protein, binds disheveled-enhances Wnt signaling by inactivating glycogen synthase kinase-3 bet. *Cancer Res*, 2003, **63** (16): 4792~4795
- Yao Y Q, Xu J S, Lee W M, *et al.* Identification of mRNAs that are up-regulated after fertilization in zygote by suppression subtractive hybridization. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003, **304** (1): 60~66
- 余 鹰, 朱诗国, 张必成, 等. BRD7 基因转染对鼻咽癌细胞生长的抑制作用. *癌症*, 2001, **20** (6): 569~574
- Yu Y, Zhu S G, Zhang B C, *et al.* *Chin J Cancer*, 2001, **20** (6): 569~574
- Gazzoli I, Kolodner R D. Regulation of the human MSHb gene by

- the Sp1 transcription factor and alteration of promoter activity and expression by polymorphisms. *Molecular and Cellular Biology*, 2003, **23** (22): 7992~8007
- 17 Rance J B, Follows G A, Cockerill P N, *et al.* Regulation of the human endothelial cell protein C receptor gene promoter by multiple Sp1 binding sites. *Blood*, 2003, **101** (11): 4393~4401
- 18 Kherrouche Z, De Launoit Y, Monte D. Human E2F6 is alternatively spliced to generate multiple protein isoforms. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **317** (3): 749~760
- 19 Pelengaris S, Khan M. The many faces of c-MYC. *Arch Biochem Biophys*, 2003, **416** (2): 129~136
- 20 Murumagi A, Vahamurto P, Peterson P. Characterization of regulatory elements and methylation pattern of the autoimmune regulator (AIRE) promoter. *The Journal of Biological Chemistry*, 2003, **278** (22): 19784~19790
- 21 余 鹰, 朱诗国, 张必成, 等. 应用酵母双杂交系统筛选 BRD7 相互作用的蛋白质. *中国科学 C 辑*, 2002, **32** (2): 153~158
- Yu Y, Zhu S G, Zhang B C, *et al.* *Chin Sci (C)*, 2002, **32** (2): 153~158
- 22 Zhou J, Ma J, Zhang B C, *et al.* BRD7, a novel bromodomain gene, inhibits G1-S progression by transcriptionally regulating some important molecules involved in ras/MEK/ERK and Rb/E2F pathways. *J Cell Physiol*, 2004, **200** (1): 89~98
- 23 Wolffe A P. Chromatin remodeling: why it is important in cancer. *Oncogene*, 2001, **20**: 2988~2990
- 24 Filetici P, Omghi P, Ballario P. The bromodomain: a chromatin browser. *Frontiers in Bioscience*, 2001, **6** (1): 866~876
- 25 周 洁. BRD7 传递组蛋白乙酰化信号而调控细胞周期的机制研究: [学位论文]. 长沙: 中南大学, 2004
- Zhou J. A cell cycle regulation role of BRD7 by transmitting histone acetylation signal: [Thesis]. Changsha: Central South University, 2004

Advances in Function Analysis of a Candidate Tumor Suppressor Gene BRD7 and Its Family Members*

LIU Hua-Ying, LI Gui-Yuan**

(Cancer Research Institute, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract Bromodomain is an evolutionally conserved domain and is identified in proteins strongly implicated in signal-dependent gene transcription regulation. BRD7, a novel bromodomain gene, has been cloned by cDNA RDA (cDNA Representational Difference Analysis) in 1999. The GenBank accession number is AF152604 or AF152605. eMotif analysis revealed that BRD7 protein contains a conserved bromodomain and several important phosphorylation sites. Multiple sequence alignment program showed high ratio identity between BRD7 protein, protein Celtix-1 and musculus bromodomain-containing protein BP75. Over expression of BRD7 in Nasopharyngeal carcinoma (NPC) cells can inhibit cell proliferation and cell cycle progression from G1 to S phase, and can partly inhibit the aberrant growth of NPC cells. In order to further address the signal pathway and the possible functions of BRD7 gene, function analysis of BRD7 gene was performed through three different cellular physiology levels including up- and down-stream, interplay issues of BRD7 gene.

Key words BRD7 gene, bromodomain, BRD7 gene function

*This work was supported by grants from The Key Program of Chinese National Natural Sciences Foundation (30330560), The National Natural Science Foundation of China (30200135, 30300175, 30400238).

**Corresponding author. Tel/Fax: 86-731-4805383, E-mail: ligy@xysm.net

Received: April 18, 2005 Accepted: May 31, 2005