

三磷酸腺苷酶家族蛋白 2 研究进展

郑 乐,李天人,姚霁航,张 颐,郭 毅,郭科军
(中国医科大学附属第一医院,辽宁 沈阳 110001)

摘 要:三磷酸腺苷酶家族蛋白 2 (ATPase family AAA domain-containing protein 2, ATAD2) 是 ATP 酶家族的新成员。ATAD2 编码的蛋白质有两个结构域:AAA 区域和溴结构域。ATAD2 的结构表明它具有参与细胞增殖、分化、凋亡和肿瘤发生发展相关的多种生物学功能。研究表明 ATAD2 随着肿瘤的不同进展情况而表达不同,ATAD2 在肿瘤中调控细胞生长、增殖、转移的机制及其所处的信号传导通路尚未明确。全文就目前 ATAD2 研究的进展作一综述。

关键词:三磷酸腺苷酶家族蛋白 2;肿瘤;基因表达调控

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)05-0371-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.05.A010

Research Progress on ATPase Family AAA Domain-containing Protein 2

ZHENG Le, LI Tian-ren, YAO Ji-hang, et al.

(The First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: ATPase family AAA domain-containing protein 2 (ATAD2) is a new member of the ATP enzyme family. ATAD2 contains AAA domain and bromodomain. The structure of ATAD2 suggests that it may have functions related to cell proliferation, differentiation, apoptosis and tumorigenesis. However, It is still unclear how ATAD2 gene regulates tumor cell growth, proliferation, metastasis, and what are the related mechanisms and signal transduction pathway. This article reviews recent research progress of ATAD2 in tumor development and invasion.

Key words: ATAD2; tumors; gene expression and regulation

三磷酸腺苷酶家族蛋白 2 (ATPase family AAA domain-containing protein 2, ATAD2) 又称 ANCCA (AAA + nuclear coregulator cancer - associated), 是 ATP 酶家族的新成员^[1], 最初是系统分类数据库 (systematic databank) 中搜索睾丸表达蛋白中发现的具有潜在核染色质乙酰化作用的蛋白^[2,3], 定位于人染色体 8q24.13, 在一些肿瘤中参与调控染色质动力学, 基因组转录活性和细胞凋亡过程, 可促进肿瘤细胞的增殖并抑制其分化^[4]。

ATAD2 基因表达具有组织、细胞分布以及发育时期的特异性, 它们广泛参与细胞增殖、分化、凋亡和肿瘤发生、发展等生理、病理过程。有研究表明, ATAD2 随着肿瘤的不同进展情况而表达不同, 关于

ATAD2 在肿瘤中调控细胞生长、增殖、转移的机制及其所处的信号传导通路尚未明确。本文将综述目前 ATAD2 研究的进展。

1 ATAD2 基因的结构

ATAD2 编码的蛋白质有两个结构域:AAA 区域和溴区结构域, AAA+ 蛋白质是由进化上保守的酶类组成, AAA 区域作为分子伴侣, 执行装配、操作、分解蛋白复合物的功能; 溴区结构域是由进化上高度保守的由 60~110 个氨基酸组成的蛋白质功能结构域, 可以特异的识别组蛋白末端乙酰化的赖氨酸位点, 可通过染色质的组装和乙酰化参与信号依赖性的基因转录调控^[5-8], 亦可通过对转录因子等非组蛋白的乙酰化修饰广泛参与细胞周期调控、信号转导等过程^[9]。

收稿日期:2015-11-16; 修回日期:2016-01-24

基金项目:国家自然科学基金(81171649)

通讯作者:郭科军, E-mail: guokejuncmu@126.com

2 ATAD2基因表达调控功能

2.1 ATAD2 参与的基因表达调控

AAA+蛋白质如 p97/VCP, NSF 和动力蛋白执行不同的细胞功能,包括膜融合、蛋白质降解和微管滑动,其他如复制因子 C (RFC) -增殖细胞核抗原 (PCNA)复合物,在 DNA 复制过程中参与多种蛋白质复合物的染色质负荷。它们含有一个或多个带有 Walker A 和 Walker B 功能域的 ATP 酶结构域,以及区别于其他 ATP 酶的结构特点,包括 SWI/SNF 家族染色质重塑解旋酶^[10]。一个突出的特征是 AAA+蛋白质通常以低聚物的形式发挥功能,AAA 结构域主要参与细胞周期控制,大分子复合体分解,信号转导,基因表达调节^[11]。

溴结构域包含该结构域的 bromodomain 家族成员大多数参与组蛋白的乙酰化作用,与基因转录调控相关,是核转录因子^[12,13]。溴结构域能够识别包含乙酰化赖氨酸的组蛋白,与残基相结合,在染色质定位共价修饰中具有重要的作用^[14-16],可调节染色体重构和转录调控中的蛋白与蛋白间的相互作用^[17]。组蛋白甲基转移酶 NSD2 (也称 MMSET, WHSC1),是含溴结构的 ANCCA/ATAD2 基因的靶基因,作为 NF- κ B 的共激活剂,交互作用于靶基因 NF- κ B 并激活下游基因,包括 IL-6, IL-8, VEGFA, Bcl-2 等。ATAD2 可通过 bromodomain 与 H3K14ac (H3 赖氨酸第 14 位乙酰化)位点结合,而这一位点的修饰与参与调控细胞周期和细胞增殖等相关基因的表达有关^[18]。

2.2 ATAD2 与其他因子相互作用调控基因表达

ATAD2 是 c-MYC、雄激素受体 (AR) 和 ER- α 的辅助因子,受雄激素与雌激素以及 E2Fs (E2F1 至 E2F3) 调控。在转录和蛋白翻译水平,高表达的 ATAD2 调控细胞增殖的关键基因表达,如 cyclin A2, cyclin E1, cdk2, cdc6 和 MCM7。同时涉及到细胞周期进程和 DNA 合成复制的基因表达,如 cyclin B1, cdc2, PCNA, RFC2, MCM2, geminin 和 PROM2^[19]。

最近的一项研究表明,ATAD2 与 c-MYC 形成共表达复合物,控制一个特异的雄激素亚群并诱导基因增殖和存活,参与肿瘤的发生发展。ATAD2 在乳腺癌中通过控制 B-Myb 和 EZH2 促进细胞的增殖^[20]。在前列腺癌细胞中,ATAD2 是雄激素受体及 MYC 蛋

白的辅激活蛋白,ATAD2 的基因表达通过 AR 结合序列 (ARBS) 受雄激素调控,ARBS 是存在于 ATAD2 的调节区域的远端增强子^[21]。

3 ATAD2 在肿瘤中的研究现状

3.1 ATAD2 与肺癌

研究发现,在肺癌组织中 ATAD2 的表达增高,并且与肺癌患者较差的预后有关^[22],肺癌细胞系基因组中存在频繁的基因改变。在基因组中,已知的癌基因的突变率明显高于其他编码蛋白基因。通过计算编码序列中的每千个碱基中有蛋白改变的单核苷酸突变数,并结合 DNA 拷贝数数据库,发现在至少在 5 个肺癌细胞系中有 31 个表观遗传的调控基因出现突变或者拷贝数改变,其中包括 KDM6A, ASH1L, SMARCA4 和 ATAD2 基因,而 ATAD2 基因在七株肺癌细胞系中均出现了拷贝数增加或者出现突变^[19]。

ATAD2 通过与 c-MYC、E2F 等转录因子的相互作用,增强了肿瘤中与增殖、抗凋亡等相关基因的表达,如依靠荷尔蒙的非小细胞肺癌^[21]。

3.2 ATAD2 与肝癌

研究发现,在人肝癌组织中,ATAD2 mRNA 和蛋白表达水平较癌旁肝组织高,并且发现 ATAD2 的表达水平与患者的肿瘤转移及预后密切相关^[23]。通过抑制 ATAD2 表达可以显著抑制肝癌细胞的侵袭转移能力,表明 ATAD2 的异常表达失调可能参与肝癌的发生发展^[24]。

通过 RNA 测序的方法研究表明,在肝细胞肝癌中 ATAD2 基因发现新的外显子-外显子连接点,呈过表达状态^[25]。

3.3 ATAD2 与前列腺癌

发育早期的前列腺组织和前列腺癌组织中,ATAD2 均出现了高表达。与成熟前列腺组织中的 ATAD2 的低表达相比,通过对 E18 的胚胎到 12 个月大的鼠前列腺组织进行免疫组化染色,显示 ATAD2 在老鼠和人泌尿生殖系上皮和间质组织均强阳性表达。然而当阉割或通过睾丸素作用后,ATAD2 的表达在正常组织中和肿瘤组织中都被强烈抑制^[26]。证明了 ATAD2 受雄激素调控。

另有关于前列腺癌的研究发现,在前列腺癌细

胞中,ATAD2 的基因表达通过 ARBS (AR 结合序列) 受雄激素调控,ARBS 是存在于 ATAD2 的调节区域的远端增强子,ATAD2 是雄激素受体及 MYC 蛋白的辅激活蛋白^[21]。

3.4 ATAD2 与乳腺癌

在乳腺癌中 ATAD2 过表达,并且它的蛋白水平与病理分期及组织学分级有着密切的联系,尤其与三阴性乳腺癌(雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体均阴性)明显相关,并且与肿瘤转移相关。因此在乳腺癌中,ATAD2 可作为预后指标和三阴性乳腺癌靶向治疗的新靶点^[27]。

研究表明,在乳腺癌中 ATAD2 是一个 E2F 的靶基因,并能结合 MYC 致癌基因。高 ATAD2 水平与乳腺癌远期复发的高风险及生存率有关。ATAD2 溴结构域的突变破坏了 ATAD2 和组蛋白 H3 的结合。敲除 ATAD2 基因表达抑制了雌激素介导的对 cyclin D1、c-MYC 和 E2F1 mRNA 的诱导作用,突变的 AAA +ATPase 结构域降低了雌激素介导的对 cyclin D1、E2F1 的诱导作用^[28]。

另有文献表明 ATAD2 的高表达可能是 pRB 通路的失调。ATAD2 mRNA 水平受 *Rb-1* 基因的缺失和 E1A 癌蛋白的表达调控。MYC 致癌基因位于染色体 8q24,4,3Mb 末端着丝粒,内生或异位的 ATAD2 与 MYC 在体内互相影响依赖于 ATAD2 的 NH2 末端。ATAD2 可能是转录活化 MYC 复合体的一部分^[26]。

3.5 ATAD2 与卵巢癌

研究表明,ATAD2 在上皮性卵巢癌组织中高表达,且表达程度与上皮性卵巢癌组织恶性程度呈正相关。在 HO-8910 和 OVCAR-3 细胞系中,ATAD2 高度表达,通过 ATAD2 表达沉默细胞株,发现卵巢癌细胞的增殖、侵袭、迁移能力均下降。表明 ATAD2 可能在卵巢癌细胞增殖和侵袭迁移过程中扮演了一个重要的角色。此外,随访上皮性卵巢癌患者结果显示,ATAD2 高表达的卵巢癌患者 5 年生存率较低,说明 ATAD2 有可能成为卵巢癌的预后标志物和治疗目标^[29]。

在浆液性卵巢癌的基因拷贝数和 DNA 甲基化检测中,通过 MOMA-ROMA 试验和癌基因图谱分析 379 个肿瘤样本,发现 346 个基因在肿瘤样本中有明显的缺失或扩增,研究所有扩增和缺失的基因表

达的变化和 DNA 甲基化,预测 611 个致癌基因和肿瘤抑制候选基因,发现与依赖甲基化表达改变较强的基因显示了基因拷贝数的改变,其中包括 ATAD2^[30]。

3.6 ATAD2 与子宫内膜癌

研究表明,在子宫内膜癌中 ATAD2 高表达与 MYC 通路激活有关。MYC 致癌基因位于染色体 8q24,4,3Mb 末端着丝粒,异位或内生的 ATAD2 与 MYC 在体内互相影响依赖于 ATAD2 的 NH2 末端。ATAD2 可能是转录活化 MYC 复合体的一部分。ATAD2 与一些不同的 MYC 靶基因的 E-box 区域结合,需要 MYC 靶基因亚型的充分活化,同时 ATAD2 与 MYC 靶基因结合,一同参与转录活化^[31]。

ATAD2 也被 E2F1 转录因子调控。通过敲除以及免疫沉淀技术方法,AR 和 E2F1 存在互相协作互相干扰。通过分析染色体构象,这种协作来自于存在于介于 ARBSA 与 E2F1 结合点间的 ATAD2 启动子上的染色质环^[32]。因此猜测子宫内膜癌及涉及到肿瘤发育的某些方面的一些基因的高表达在他们的调节区中都有 E2F1 和 ARBS 结合点,并有通过转录因子 ATAD2 作用同样的调节机制。

4 小 结

随着研究的不断深入,ATAD2 在肿瘤中的作用将不断被认识,有助于我们进一步了解 ATAD2 与肿瘤发生发展、侵袭迁移的关系。基因表达调控是一个复杂的事件,有许多转录因子、辅助因子及多条信号通路参与。ATAD2 参与表达调控的基因中,一些是与细胞生长增殖相关的基因,其下游还存在哪些未知的基因、是否与代谢、肿瘤的发生发展存在某种联系仍值得进一步研究。深入探讨 ATAD2 参与基因表达调控的过程中与之相互作用的因素及其生物功能,将有助于寻找基于三磷酸腺苷酶家族蛋白及其相关蛋白的肿瘤治疗靶点,也将有助于改变或干扰特定基因的表达调控,为肿瘤的预防和治疗提供新的靶点。

参考文献:

- [1] Zou JX, Revenko AS, Li LB, et al. ANCCA, an estrogen-regulated AAA + ATPase coactivator for ERalpha, is re-

- quired for coregulator occupancy and chromatin modification [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(46):18067–18072.
- [2] Pivot-Pajot C, Caron C, Govin J, et al. Acetylation-dependent chromatin reorganization by BRDT, a testis-specific bromodomain-containing protein [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(15):5354–5365.
- [3] Boussouar F, Rousseaux S, Khochbin S. A new insight into male genome reprogramming by histone variants and histone code [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(22):3499–3502.
- [4] Wu G, Lu X, Wang Y, et al. Epigenetic high regulation of ATAD2 regulates the Hh pathway in human hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45(1):351–361.
- [5] Ciró M, Prosperini E, Quarto M, et al. ATAD2 is a novel cofactor for MYC, overexpressed and amplified in aggressive tumors [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(21):8491–8498.
- [6] Prinjha RK, Witherington J, Lee K. Place your BETs; the therapeutic potential of bromodomains [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(3):146–153.
- [7] Haynes SR, Dollard C, Winston F, et al. The bromodomain: a conserved sequence found in human, *Drosophila* and yeast proteins [J]. *Nucleic Acids Res*, 1992, 20(10):2603.
- [8] Dlakic M, Mushegian A. Prp8, the pivotal protein of the spliceosomal catalytic center, evolved from a retroelement-encoded reverse transcriptase [J]. *RNA*, 2011, 17(5):799–808.
- [9] Chen J, Ghazawi FM, Li Q. Interplay of bromodomain and histone acetylation in the regulation of p300-dependent genes [J]. *Epigenetics*, 2010, 5(6):509–515.
- [10] Erzberger JP, Berger JM. Evolutionary relationships and structural mechanisms of AAA+ proteins [J]. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2006, 35(6):93–114.
- [11] Indiani C, O'Donnell M. The replication clamp-loading machine at work in the three domains of life [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(10):751–761.
- [12] Dyson MH, Rose S, Mahadevan LC. Acetyllysine-binding and function of bromodomain-containing proteins in chromatin [J]. *Front Biosci*, 2001, 6:D853–D865.
- [13] LeRoy G, Rickards B, Flint SJ. The double bromodomain proteins Brd2 and Brd3 couple histone acetylation to transcription [J]. *Mol Cell*, 2008, 30(1):51–60.
- [14] Dhalluin C, Carlson JE, Zeng L, et al. Structure and ligand of a histone acetyltransferase bromodomain [J]. *Nature*, 1999, 399(6735):491–496.
- [15] Jacobson RH, Ladurner AG, King DS, et al. Structure and function of a human TAFII250 double bromodomain module [J]. *Science*, 2000, 288(5470):1422–1425.
- [16] Shahbazian MD, Grunstein M. Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation [J]. *Annu Rev Biochem*, 2007, 76:75–100.
- [17] Yang P, Guo L, Duan ZJ, et al. Histone methyltransferase NSD2/MMSET mediates constitutive NF- κ B signaling for cancer cell proliferation, survival, and tumor growth via a feed-forward loop [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(15):3121–3131.
- [18] LaVoie HA. Epigenetic control of ovarian function; the emerging role of histone modifications [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 243(1–2):12–18.
- [19] Revenko AS, Kalashnikova EV, Gemo AT, et al. Chromatin loading of E2F-MLL complex by cancer associated coregulator ANCCA via reading a specific histone mark [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(22):5260–5272.
- [20] Zou JX, Duan Z, Wang J. Kinesin family deregulation coordinated by bromodomain protein ANCCA and histone methyltransferase MLL for breast cancer cell growth, survival, and tamoxifen resistance [J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(4):539–549.
- [21] Liu J, Lee W, Jiang Z, et al. Genome and transcriptome sequencing of lung cancers reveal diverse mutational and splicing events [J]. *Genome Res*, 2012, 22(12):2315–2327.
- [22] Fouret R, Laffaire J, Hofman P, et al. A comparative and integrative approach identifies ATPase family, AAA domain containing 2 as a likely driver of cell proliferation in lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(20):5606–5616.
- [23] Hwang HW, Ha SY, Bang H, et al. ATAD2 as a poor prognostic marker for hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4):853–861.
- [24] Lu WJ, Chua MS, So SK, et al. Suppression of ATAD2 inhibits hepatocellular carcinoma progression through activation of p53- and p38-mediated apoptotic signaling [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39):41722–41735.
- [25] Huang Q, Lin B, Liu H, et al. RNA-Seq analyses generate comprehensive transcriptomic landscape and reveal complex transcript patterns in hepatocellular carcinoma [J]. *PloS One*, 2011, 6(10):e26168.
- [26] Raeder MB, Birkeland E, Trovik J, et al. Integrated genomic analysis of the 8q24 amplification in endometrial cancers identifies ATAD2 as essential to MYC-dependent cancers [J]. *PloS One*, 2013, 8(2):e54873.
- [27] De Angelis PM, Svendsrud DH, Kravik KL, et al. Cellular response to 5-fluorouracil (5-FU) in 5-FU-resistant colon cancer cell lines during treatment and recovery [J]. *Mol Cancer*, 2006, 5:20.
- [28] Hsia EY, Kalashnikova EV, Revenko AS, et al. Deregulated E2F and the AAA+ coregulator ANCCA drive proto-oncogene ACTR/AIB1 over-expression in breast cancer [J]. *Mol Cancer Res*, 2010, 8(2):183–193.
- [29] Wan WN, Zhang YX, Wang XM, et al. ATAD2 is highly expressed in ovarian carcinomas and indicates poor prognosis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15 (6):2777–2783.
- [30] Wrzeszczynski KO, Varadan V, Byrnes J, et al. Identification of tumor suppressors and oncogenes from genomic and epigenetic features in ovarian cancer [J]. *PloS One*, 2011, 6(12):e28503.
- [31] Meyer N, Penn LZ. Reflecting on 25 years with MYC [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(12):976–990.
- [32] Krakstad C, Tangen IL, Hoivik EA, et al. ATAD2 overexpression links to enrichment of B-MYB-translational signatures and development of aggressive endometrial carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29):28440–28452.