

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00993

泛素蛋白连接酶 MDM2 活性及稳定性调控的研究进展

聂晶^{1,2}, 田春艳², 张令强²

1. 清华大学生物系, 北京 100084;

2. 军事医学科学院放射与辐射医学研究所, 蛋白质组学国家重点实验室, 北京 100850

摘要: 泛素蛋白连接酶 MDM2(Murine double minute 2)具有癌基因活性, MDM2 高表达会导致抑癌基因 *p53* 失活而诱发肿瘤, 但在至少 7% 的肿瘤中 *p53* 基因正常而 *mdm2* 异常扩增, 表明 MDM2 还具有其他底物分子, 以 *p53* 不依赖的方式促进肿瘤的发生。鉴于 MDM2 的重要作用, 文章在基因水平、转录水平、翻译后修饰水平、相互作用分子的调节等方面系统总结了目前对 MDM2 调控的主要研究机制及其进展。

关键词: MDM2; *p53*; 癌基因; 翻译后修饰; 蛋白质相互作用; 泛素化降解

Progress in regulation of activity and stability of ubiquitin protein ligase MDM2

NIE Jing^{1,2}, TIAN Chun-Yan², ZHANG Ling-Qiang²

1. Department of Biological Sciences and Technology, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

2. State Key Laboratory of Proteomics, Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China

Abstract: The ubiquitin protein ligase (E3) MDM2 (Murine double minute 2) possesses oncogenic activities. Overexpression of this protein enhances degradation and inactivation of the tumor suppressor *p53*. At least 7% of all human tumors exhibit inappropriate amplification of *mdm2*, whereas *p53* gene remains in its wild-type configuration. This indicates that MDM2 may function in the *p53*-independent manner to promote tumorigenesis. Considering the critical role of MDM2, this review summarizes the current mechanisms and progress on MDM2 regulation in levels of gene control, mRNA transcription, post-translational modification, and interaction proteins.

Keywords: MDM2; *p53*; oncogene; post-translational modification; protein interaction; Ub-mediated degradation

1 MDM2 的功能及其调控底物

1.1 MDM2 与 *p53*

MDM2(Murine double minute 2, 人源直系同源分子为 HDM2) 是 RING(Really interesting new gene)型泛素蛋白连接酶的重要成员之一, 它最主要的生理功能是负调控抑癌蛋白 *p53*, MDM2 通过

与 *p53* 的直接结合抑制 *p53* 转录因子活性, 促进 *p53* 泛素化修饰和降解及其出核移位过程。*mdm2* 基因敲除的小鼠胚胎致死, 而 *p53*^{-/-}*mdm2*^{-/-} 的小鼠可正常出生^[1], 可见 MDM2 是 *p53* 最重要的负调控分子之一。大约 10% 的人类肿瘤存在 *mdm2* 的异常扩增或蛋白表达水平的增强而导致 *p53* 功能失活^[2]。

收稿日期: 2009-04-02; 修回日期: 2009-06-03

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30830029, 30800177)和“重大科学研究计划”课题部分项目(编号: 2007CB914601)资助

作者简介: 聂晶(1982-), 女, 博士研究生, 专业方向: 分子生物学与细胞生物学。Tel: 010-66931228; E-mail: nnjj2002@163.com

通讯作者: 张令强(1976-), 男, 博士, 研究员, 研究方向: 分子与细胞生物学。Tel: 010-66931216; E-mail: zhanglq@nic.bmi.ac.cn

1.2 p53 不依赖的 MDM2 的功能

然而, 在 p53 缺失的背景下 *mdm2* 的转基因小鼠也易于自发性形成肿瘤, 且伴有大规模的淋巴瘤和肉瘤^[3]; 另外, 在至少 7% 的肿瘤中 p53 基因正常而 *mdm2* 异常扩增^[4], 在肿瘤及正常组织中至少已鉴定到 40 多种不同的 *mdm2* 剪接体, 而其中大多数都不含有 p53 结合区, 表明 MDM2 癌基因活性的发挥存在不依赖于 p53 的其他途径^[5]。一些动物模型、细胞模型及人类肿瘤模型等证据证明了 MDM2 存在 p53 以外的其他底物分子。

1.2.1 基因组稳定性调控

DNA 损伤修复复合体 M/R/N(Mre11/Rad50/Nbs1) 参与双链 DNA 断裂修复、细胞周期检查点监测及端粒的维持等重要生理过程, 维护基因组的稳定性, 其表达水平下调会导致基因组不稳定性加剧, 致使恶性转化发生^[6]。在 DNA 损伤因素刺激下, M/R/N 复合体募集 ATM 至 DNA 断裂位点, 促使 ATM 自身磷酸化而激活, 进而诱导 Nbs1、组蛋白 H2AX、p53、MDM2 等蛋白质磷酸化, 调控 DNA 损伤修复。Alt 等^[7]和 Bouska 等^[8]发现 MDM2 与 Nbs1 存在相互作用, 当 MDM2 过表达时会导致 ATM 介导的系列分子早期磷酸化事件的延迟, 致使 DNA 损伤修复失效、基因组不稳定, 最终肿瘤发生。虽然 MDM2 可以通过对 p53 的负调控调节基因组的稳定性, 但研究表明 MDM2 通过对 DNA 损伤修复复合体 M/R/N 的调节以影响基因组稳定性的作用是不依赖于 p53 的。在 p53 缺失背景下, MDM2 同样能够加剧基因组不稳定性, 且此功能发挥依赖于 MDM2 与 Nbs1 的相互作用。

1.2.2 细胞周期调控

与 p53 类似, 抑癌基因 pRb(Retinoblastoma 1) 也能够促进细胞周期阻滞及细胞凋亡。在体内, MDM2 能够与 pRb 直接结合, 负调控 pRb 对细胞生长的抑制效应^[9]。E2F1/DP1, 是 pRb 调控的参与 G₁/S 期转化的重要转录因子。MDM2 与其结合促进 E2F1/DP1 依赖的 E2F 启动子激活, 引发 DNA 合成增加。另外, E2F1/DP1 能够诱导细胞凋亡, 而 MDM2 通过增强其异源二聚体的降解而抑制 E2F1/DP1 促细胞凋亡的功能, 促使 G₁-S 期转变发生^[10]。抑癌基因 PML 在体内与 MDM2 也存在相互作用, 而不依赖 p53 的存在, MDM2 能够抑制 PML 出核, 进而抑

制 PML 对 GAL4-CBP 转录活性的激活作用^[11]。另一方面, PML 通过与 MDM2 的相互作用将 MDM2 定位于核内, 干扰 MDM2 自身泛素化降解而稳定 MDM2 的蛋白质水平^[12]。p21 是 p53 的最主要靶基因之一, 在介导 p53 依赖的细胞周期阻滞和衰老过程中发挥重要作用。近来有实验室报道 MDM2 能够直接与 p21 结合, 促进 p21 与蛋白酶体 C8 亚基的识别而加速 p21 的蛋白酶体降解进程, 而与 p21 的泛素化修饰水平无关, 且不依赖于 p53 的参与, 因此, 此调控作用对于 MDM2 在 p53 缺失背景下促进肿瘤发生的功能是非常重要的^[13]。

1.2.3 细胞分化调控

Numb 是 Notch 信号通路的抑制分子, 参与调控神经细胞分化和细胞命运决定等重要生理过程。MDM2 通过其氨基端区域与 Numb 结合, 影响 Numb 的细胞定位, 且促进其泛素化降解^[14]。有实验证明在体内泛素蛋白连接酶 MDM2 对 Numb 的稳定性确是非常关键的。提示 MDM2 可能通过与 Numb 的关联作用调控细胞分化, 进而发挥其癌基因的活性, 此作用也是 p53 不依赖的。

1.2.4 DNA 损伤修复调控

Tip60 是组蛋白乙酰转移酶, 在 DNA 损伤后参与调控 DNA 修复及细胞凋亡^[15]。Tip60 是 MDM2 的泛素化底物, 二者存在相互作用, 进而促进 Tip60 的泛素化降解进程^[16]。因此, MDM2 的泛素蛋白连接酶活性对 Tip60 的蛋白质稳定性非常重要, 而与 p53 的存在与否无关, 即从另一方面表明了 MDM2 的致癌性发挥具有不依赖 p53 的其他途径。

综上所述, MDM2 通过对一系列底物分子蛋白质稳定性的调控作用, 参与调节基因组的稳定性、细胞周期、细胞分化、命运决定及 DNA 损伤修复等多种生物学过程^[2]。鉴于 MDM2 的重要生理功能, 对 MDM2 活性及稳定性的调控的研究必然非常关键, 本文将从基因水平、转录水平、翻译后修饰水平、相互作用蛋白质水平以及药物研发现状等方面系统总结目前对于 MDM2 调控的主要机制。

2 基因水平的调控机制

在检测 *mdm2* 基因启动子区天然存在的序列突变体的研究中发现, 在 *mdm2* 基因启动子区域中存

在一个单核苷酸多态性(SNP)位点(SNP309), 当此位点 T 突变为 G 时, 会导致转录因子 Sp1 与 *mdm2* 启动子区的高亲和力, 从而上调 MDM2 的 RNA 水平及蛋白质水平, 减弱 p53 诱导的细胞凋亡, 促进肿瘤发生^[17]。携带有 G 等位的 Li-Franmeni 综合征个体在早期即易患肿瘤, 在肉瘤、乳腺癌、结肠癌、肺癌及血液疾病等人类多种肿瘤中, 都发现 SNP309 突变易于导致肿瘤发生^[18-20]。

3 转录水平的调控机制

人类 *mdm2* 基因定位在 12 号染色体长臂, 其序列在进化上相当保守。MDM2 通过与 p53 的直接结合抑制 p53 转录因子活性、促进其泛素化修饰和降解及其出核移位过程。同时, MDM2 作为转录因子 p53 的靶分子, 其转录水平受到 p53 的直接上调, 由此形成了著名的 p53-MDM2 自反馈环路。MDM2 的表达由两个不同启动子控制, 产生不同的选择性剪接转录本: 第一个启动子 P1 的转录不依赖于 p53, 而第二个启动子 P2 的结构中含有两个 p53 结合单元, 当 p53 同时与二者结合时能够激活 *mdm2* 转录^[21]。另外, 有报道表明抑癌基因 *PTEN*(Phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10)可以通过 P1 启动子调节 MDM2 的 mRNA 水平^[22]。

4 翻译后修饰的调控机制

MDM2 活性调控的主要机制是磷酸化、乙酰化、泛素化/去泛素化等翻译后修饰。(1)磷酸化与去磷酸化: 在 DNA 损伤因素等刺激条件下, p53 蛋白的激活在很大程度上源于 MDM2 的失活, 即 MDM2 介导的 p53 降解效应受到抑制。DNA 损伤因素诱导 p53 和/或 MDM2 磷酸化修饰, ATM 磷酸化 MDM2 的 Ser395 位点, 其酸性保守区域 II (氨基酸 237-260)高度磷酸化, 从而抑制 p53/MDM2 复合体的形成, 减弱 MDM2 对 p53 的降解作用^[23]。而磷酸酶 WIP1 促使 MDM2 的 Ser395 位点去磷酸化, 增强 MDM2 的蛋白稳定性, 促进 p53 的降解^[24]。另外, AKT 丝氨酸/苏氨酸激酶能够诱导 MDM2 Ser166/186 磷酸化, 促进 MDM2 由胞质向细胞核的移位, 增强 MDM2 对其底物 p53 的泛素化降解作用^[25]。(2)乙酰化: CBP (CREB-binding protein)能够乙酰化 MDM2 的 RING

锌指区域, 从而抑制 MDM2 对 p53 的降解, 同时也抑制了 MDM2 的自身泛素化降解^[26]。p300 虽然不能直接乙酰化 MDM2, 但是可以与 MDM2 结合形成核小体结构, 增强其蛋白稳定性^[27]。(3)泛素化与去泛素化: PCAF(p300-CBP-associated factor)是组蛋白乙酰转移酶, 最近研究表明 PCAF 本身具有 E3 活性, 且可以促进 MDM2 的泛素化降解而非仅仅增强其自身泛素化水平^[28]。去泛素化酶 Hausp(Herpes virus-associated ubiquitin-specific protease)抑制 MDM2 的自身泛素化降解, 稳定其蛋白水平, 从而间接影响 p53 的稳定性和活性^[29]。(4)类泛素化: 除了泛素化, MDM2 可以被 SUMO 化修饰, 抑制其自身泛素化降解, 且增强其 E3 活性^[30]。可见, MDM2 的不同翻译后修饰存在竞争或协同作用, 共同调节其蛋白稳定性及其泛素蛋白连接酶活性。

5 与 MDM2 相关联的信号转导途径

除了翻译后修饰, MDM2 通过与其关联蛋白相互作用来改变其亚细胞定位, 或是直接调节 MDM2 的表达水平来调控其 E3 活性。目前已知的调控机制及研究方向包括: (1)MDM2 定位的调控: 早先研究发现在细胞刺激因素下, p14^{ARF} 能够与 MDM2 结合并促使其移位入核, 从而减弱 MDM2 对 p53 的降解作用^[31], 后来有研究发现 ARF 与 MDM2 结合若不发生移位也同样能够抑制 MDM2 对 p53 的负调控作用, 但具体机制尚不清楚; 与之相类似, 一些核糖体蛋白, 如 L11、L5 等也可与 MDM2-p53 形成复合体, 抑制 MDM2 对 p53 的泛素化降解, 诱导 p53 依赖的细胞周期阻滞与凋亡效应, 进一步研究发现 L5、L11 协同作用对 MDM2 的抑制作用更明显^[32,33]。(2)MDM2 与底物/E2 结合力的调控: 如 Gankyrin、Daxx、PACT/RBBP6 等分子能够改变 MDM2-p53 结合能力, 进而影响 MDM2 介导的对 p53 的降解作用^[34-36]。TSG101 可以同时结合 p53 和 MDM2, 增强 MDM2 的蛋白水平, 结构角度分析推测由于 TSG101 的 Ubc 结构域与 E2 的活性结构域相似, 从而干扰了 MDM2 的自身泛素化, 因此正调控 MDM2 而促进 p53 的降解^[37]。(3)MDM2 空间结构的调控: MDM2 的高度同源分子 MDMX(又称 MDM4)也参与 MDM2-p53 的调控, MDMX 抑制 p53 的转录活性而

并不直接降解 p53, 且 MDMX 与 MDM2 形成异源二聚体, MDM2 的羧基端 RING 结构域的晶体结构显示 MDM2/MDMX 异源二聚体的结合大大抑制了 MDM2 同源二聚体而造成的自身泛素化降解, 增强了 MDM2 的蛋白稳定性, 促进 MDM2 对 p53 的降解作用^[38, 39]。最近的研究又进一步揭示了 MDM2 的 RING 结构域及其 C 末端在其 E3 功能发挥过程中的关键氨基酸残基^[40, 41]。

不同调控分子对 MDM2 的调节或具有协同作用, 或是并行作用, 最终共同参与 MDM2 癌基因活性的调控。如在 DNA 损伤刺激、细胞应激、癌基因应激等因素作用下, ATM、ARF 等分子通过对 MDM2 进行翻译后修饰或移位等作用, 改变 MDM2 与 p53 等抑癌基因的亲和力, Gankyrin、Daxx 等分子也受刺激因素影响进而调节 MDM2-p53 或 MDM2-Hausp 等分子间的相互作用。因此, MDM2 的调控网络具有调控效应协同性及时空特异性、细胞组织特异性等复杂性。关于 MDM2 与其相关结合蛋白的修饰、调控网络及其对 MDM2 负调控 p53 活性的作用机制总结示意图见图 1。

6 MDM2 小分子抑制物的研究

小鼠模型的遗传学研究表明 p53 功能丧失会诱

发肿瘤形成, 而 p53 的重新激活能够迅速而有效地抑制体内肿瘤发生^[42], 因此, 设计高效且特异通过靶向 MDM2 从而激活 p53 的药靶是治疗癌症的重要方向。目前主要有 3 种方法: (1)减弱 MDM2 表达; (2)抑制 MDM2 泛素连接酶活性; (3)阻断 p53-MDM2 结合^[43]。

利用计算机三维药效模型结合结构数据库筛选已鉴定到一些 MDM2-p53 相互作用小分子抑制剂。其中, Nutlin3 和 MI219 能够完全模拟 p53 与 MDM2 结合关键位点的结构特征, 与 MDM2 的结合具有高度特异性和亲和性, 有效地干扰 MDM2 与 p53 的结合以激活 p53, 从而诱导细胞凋亡、抑制肿瘤发生。Nutlin3 和 MI219 是目前公认的治疗表达野生型 p53 的人类癌症的最有前景的小分子药物^[43, 44]。

7 结 语

泛素化介导的蛋白质降解在细胞周期调控、DNA 损伤、细胞生长与免疫反应等多种信号通路中发挥重要作用, 泛素化与去泛素化过程异常与肿瘤的发生密切相关。其中, 泛素连接酶决定底物识别的特异性, 在泛素化系统中最为关键, 因此对泛素连接酶活性及功能调控的深入研究对理解泛素化降解的机制、诊治由泛素系统紊乱而引起的各种疾病

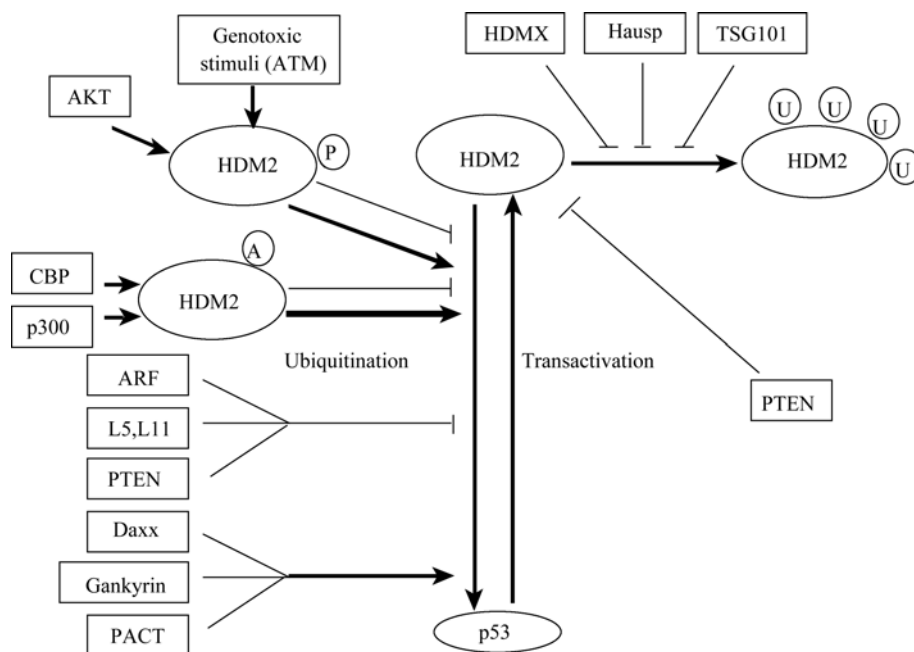


图 1 MDM2 调控网络示意图

具有重要意义。而 MDM2 作为联系肿瘤发生与泛素蛋白酶系统的重要蛋白, 无疑是未来相关药物研发的富有前景的靶标之一, 未来若干年内对 MDM2 活性及稳定性调控的研究仍将是相关领域的热点之一。

参考文献(References):

- [1] Kubbutat MH, Jones SN, Vousden KH. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature*, 1997, 387(6630): 299–303.
- [2] Ganguli G, Wasylyk B. p53-independent functions of MDM2. *Mol Cancer Res*, 2003, 1(14): 1027–1035.
- [3] Vargas DA, Takahashi S, Ronai Z. Mdm2: A regulator of cell growth and death. *Adv Cancer Res*, 2003, 89: 1–34.
- [4] Momand J, Jung D, Wilczynski S, Niland J. The MDM2 gene amplification database. *Nucleic Acids Res*, 1998, 26(15): 3453–3459.
- [5] Fakhrazadeh S, Trusko SP, George DL. Tumorigenic potential associated with enhanced expression of a gene that is amplified in a mouse tumor cell line. *EMBO J*, 1999, 10(6): 1565–1569.
- [6] Stracker TH, Theunissen JW, Morales M, Petrini JH. The Mre11 complex and the metabolism of chromosome breaks: the importance of communicating and holding things together. *DNA Repair (Amst)*, 2004, 3(8–9): 845–854.
- [7] Alt JR, Bouska A, Fernandez MR, Cerny RL, Xiao H, Eischen CM. Mdm2 binds to Nbs1 at sites of DNA damage and regulates double strand break repair. *J Biol Chem*, 2005, 280(19): 18771–18781.
- [8] Bouska A, Lushnikova T, Plaza S, Eischen CM. Mdm2 promotes genetic instability and transformation independent of p53. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(15): 4862–4874.
- [9] Xiao ZX, Chen J, Levine AJ, Modjtahedi N, Xing J, Sellers WR, Livingston DM. Interaction between the retinoblastoma protein and the oncoprotein MDM2. *Nature*, 1995, 375(6533): 694–698.
- [10] Loughran O, La Thangue NB. Apoptotic and growth-promoting activity of E2F modulated by MDM2. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(6): 2186–2197.
- [11] Wei X, Yu ZK, Ramalingam A, Grossman SR, Yu JH, Bloch DB, Maki CG. Physical and functional interactions between PML and MDM2. *J Biol Chem*, 2003, 278(31): 29288–29297.
- [12] Bernardi R, Scaglioni PP, Bergmann S, Horn HF, Vousden KH, Pandolfi PP. PML regulates p53 stability by sequestering Mdm2 to the nucleolus. *Nat Cell Biol*, 2004, 6(7): 665–672.
- [13] Zhang Z, Wang H, Li M, Agrawal S, Chen X, Zhang R. MDM2 is a negative regulator of p21WAF1/CIP1, independent of p53. *J Biol Chem*, 2004, 279(16): 16000–16006.
- [14] Yogosawa S, Miyauchi Y, Honda R, Tanaka H, Yasuda H. Mammalian Numb is a target protein of Mdm2, ubiquitin ligase. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(4): 869–872.
- [15] Ikura T, Ogryzko VV, Grigoriev M, Groisman R, Wang J, Horikoshi M, Scully R, Qin J, Nakatani Y. Involvement of the TIP60 histone acetylase complex in DNA repair and apoptosis. *Cell*, 2000, 102(4): 463–473.
- [16] Legube G, Linares LK, Lemerrier C, Scheffner M, Khochbin S, Trouche D. Tip60 is targeted to proteasome-mediated degradation by Mdm2 and accumulates after UV irradiation. *EMBO J*, 2002, 21(7): 1704–1712.
- [17] Bond GL, Hu W, Bond EE, Robins H, Lutzker SG, Arva NC, Bargonetti J, Bartel F, Taubert H, Wuerl P, Onel K, Yip L, Hwang SJ, Strong LC, Lozano G, Levine AJ. A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell*, 2004, 119(5): 591–602.
- [18] Bond GL, Levine AJ. A single nucleotide polymorphism in the p53 pathway interacts with gender, environmental stresses and tumor genetics to influence cancer in humans. *Oncogene*, 2007, 26(9): 1317–1323.
- [19] Sun YF, Leu JD, Chen SM, Lin IF, Lee YJ. Results based on 124 cases of breast cancer and 97 controls from Taiwan suggest that the single nucleotide polymorphism (SNP309) in the MDM2 gene promoter is associated with earlier onset and increased risk of breast cancer. *BMC Cancer*, 2009, 9: 13.
- [20] Han JY, Lee GK, Jang DH, Lee SY, Lee JS. Association of p53 codon 72 polymorphism and MDM2 SNP309 with clinical outcome of advanced nonsmall cell lung cancer. *Cancer*, 2008, 113(4): 799–807.
- [21] Wu X, Bayle JH, Olson D. The p53-mdm-2 autoregulatory feedback loop. *Genes Dev*, 1993, 7(7A): 1126–1132.
- [22] Chang C, Freeman DJ, Wu H. PTEN regulates mdm2 expression through the P1 promoter. *J Biol Chem*, 2004, 279(28): 29841–29848.
- [23] Blattner C, Hay T, Meek DW, Lane DP. Hypophosphorylation of Mdm2 augments p53 stability. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(17): 6170–6182.
- [24] Lu X, Ma O, Nguyen TA, Jones SN, Oren M, Donehower LA. The Wip1 Phosphatase acts as a gatekeeper in the p53-Mdm2 autoregulatory loop. *Cancer Cell*, 2007, 12(4): 342–354.
- [25] Mayo LD, Donner DB. A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway promotes translocation of Mdm2 from the cytoplasm to the nucleus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(20): 11598–11603.
- [26] Wang X, Taplick J, Geva N, Oren M. Inhibition of p53 degradation by Mdm2 acetylation. *FEBS Lett*, 2004,

- 561(1-3): 195-201
- [27] Zeng SX, Jin Y, David T, Lu H. The acetylase activity of p300 is dispensable for MDM2 stabilization. *J Biol Chem*, 2003, 278(9): 7453-7458.
- [28] Linares LK, Kiernan R, Benkirane M. Intrinsic ubiquitination activity of PCAF controls the stability of the oncoprotein Hdm2. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(3): 331-338.
- [29] Li M, Brooks CL, Kon N, Gu W. A dynamic role of HAUSP in the p53-Mdm2 pathway. *Mol Cell*, 2004, 13(6): 879-886.
- [30] Buschmann T, Lerner D, Lee CG, Ronai Z. The Mdm-2 amino terminus is required for Mdm2 binding and SUMO-1 conjugation by the E2 SUMO-1 conjugating enzyme Ubc9. *J Biol Chem*, 2001, 276(44): 40389-40395.
- [31] Zhang Y, Xiong Y. Control of p53 ubiquitination and nuclear export by MDM2 and ARF. *Cell Growth Differ*, 2001, 12(4): 175-186.
- [32] Lohrum MA, Ludwig RL, Kubbutat MH, Hanlon M, Vousden KH. Regulation of HDM2 activity by the ribosomal protein L11. *Cancer Cell*, 2003, 3(6): 577-587.
- [33] Horn HF, Vousden KH. Cooperation between the ribosomal proteins L5 and L11 in the p53 pathway. *Oncogene*, 2008, 27(44): 5774-5784.
- [34] Masuda T, Dawson S, Fujita J. The oncoprotein gankyrin binds to MDM2/HDM2, enhancing ubiquitylation and degradation of p53. *Cancer Cell*, 2005, 8(1): 75-87.
- [35] Tang J, Qu L, Zhang J, Wang W, Michaelson JS, Yang X. Critical role for Daxx in regulating Mdm2. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(8): 855-862.
- [36] Li L, Deng B, Zhang L, Yang X, He F. ACT is a negative regulator of p53 and essential for cell growth and embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(19): 7951-7956.
- [37] Li L, Liao J, Ruland J, Mak TW, Cohen SN. A TSG101/DM2 regulatory loop modulates MDM2 degradation and MDM2/53 feedback control. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(4): 1619-1624.
- [38] Singh RK, Iyappan S, Scheffner M. Hetero-oligomerization with MdmX rescues the Ubiquitin/Nedd8 ligase activity of RING finger mutants of Mdm2. *J Biol Chem*, 2007, 282(15): 10901-10907.
- [39] Linke K, Mace PD, Silke J, Day CL. Structure of the MDM2/MDMX RING domain heterodimer reveals dimerization is required for their ubiquitylation in trans. *Cell Death Differ*, 2008, 15(5): 841-848.
- [40] Poyurovsky MV, Priest C, Kentsis A. The Mdm2 RING domain C-terminus is required for supramolecular assembly and ubiquitin ligase activity. *EMBO J*, 2007, 26(1): 90-101.
- [41] Uldrijan S, Pannekoek WJ, Vousden KH. An essential function of the extreme C-terminus of MDM2 can be provided by MDMX. *EMBO J*, 2007, 26(1): 102-112.
- [42] Ventura A, Kirsch DG, McLaughlin ME, Tuveson DA, Grimm J, Lintault L, Newman J, Reczek EE, Weissleder R, Jacks T. Restoration of p53 function leads to tumour regression *in vivo*. *Nature*, 2007, 445(7128): 661-665.
- [43] Chène P. Inhibition of the p53-MDM2 interaction: targeting a protein-protein interface. *Mol Cancer Res*, 2004, 2(1): 20-28.
- [44] Shangary S, Wang S. Small-molecule inhibitors of the MDM2-p53 protein-protein interaction to reactivate p53 function: a novel approach for cancer therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2009, 49: 223-241.

•遗传咨询•

棘红细胞增多症的遗传方式

问：我的外公外婆身体健康，向上追溯三代身体都健康，他们的兄弟姐妹身体也很健康，但是他们的五个孩子有3个患了棘红细胞增多症，我想咨询一下，该病是怎样的遗传方式？是否可以做基因检测？

答：棘红细胞增多症(Acanthocytosis)表现为外周血出现大量棘形红细胞，主要是由于脂质代谢异常导致的红细胞膜改变，变形性降低，在微循环中易发生破裂溶血，如血 β -脂蛋白缺乏症或低 β -脂蛋白血症等。部分伴有神经性病变，如肌肉无力、舞蹈病或癫痫等，类似亨廷顿舞蹈病的症状。据报道，该病的遗传方式多样，包括常染色体隐性遗传、常染色体显性遗传或X连锁隐性遗传等，以常染色体隐性遗传最为多见。相关致病基因有多个，如MTP、APOB和VPS13A分别定位于4q22-q24、2p24和9q21。该病可进行相应的基因检测，以判断其突变和遗传方式。

(中国科学院遗传与发育生物学研究所 张喆、李巍)