

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.01043

冠状动脉粥样硬化性心脏病 8 号染色体基因扫描

蒋婷婷¹, 陈星², 李婷婷¹, 张凤国², 谢毅³, 张建宁⁴, 彭洁¹, 刘天骄¹, 陈刚², 郭媛¹

1. 山东大学齐鲁医院心内科, 教育部和卫生部心血管重构与功能研究重点实验室, 济南 250012;
2. 山东省医学科学院基础医学研究所, 医学遗传学与基因工程重点实验室, 济南 250062;
3. 山东省胸科医院呼吸内科, 济南 250013;
4. 山东大学齐鲁医院 ICU, 济南 250012

摘要: 冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary heart disease, CHD)的全基因组扫描研究在世界各大研究中心展开, 关于 CHD 易感基因位点的报道多集中于 1 号、3 号、9 号、11 号、16 号染色体, 对 8 号染色体的研究报道甚少。在汉族人群中未见关于 CHD 的 8 号染色体的基因扫描研究。文章旨在查找汉族人群中 CHD 易感基因位点, 选取 8 号染色体上间隔 10 cM 遗传距离的 13 个微卫星遗传位点, 采用 DNA 混合池的方法对 CHD 患者组 156 例和正常对照组 1 000 例 DNA 样本进行基因扫描, 经卡方检验分析患者组和对照组每个位点的等位基因频率差异。发现在患者组与对照组中 *D8S264* 位点(8p23.3-p23.2)及 *D8S285* 位点(8q12.1)的等位基因频率差异有统计学意义($P<0.05$)。汉族人群中 CHD 患者 8 号染色体上 8p23.3-p23.2、8q12.1 区域可能存在 CHD 易感基因, 需要进行候选基因突变筛查。

关键词: 冠心病; 8 号染色体; DNA 混合池

Genetic scanning on chromosome 8 loci for coronary heart disease

JIANG Ting-Ting¹, CHEN Xing², LI Ting-Ting¹, ZHANG Feng-Guo², XIE Yi³, ZHANG Jian-Ning⁴, PENG Jie¹, LIU Tian-Jiao¹, CHEN Gang², GUO Yuan¹

1. Department of Cardiology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China;
2. Laboratory of Medical Genetics, Institute of Basic Medicine, Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China;
3. Department of Respiratory Medicine, Shandong Provincial Thoracic Hospital, Jinan 250013, China;
4. Department of Intensive Care Unit, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: At present, genome-wide association study on coronary heart disease (CHD) has been carried out in several major medical research centers worldwide. Most studies of CHD susceptibility loci or regions focused on chromosome 1, 3, 9, 11 and 16, while studies on chromosome 8 are rare. To the best of our knowledge, the genome study on chromosome 8 about CHD in Chinese Han population has never been reported before. We aimed to identify CHD susceptibility loci or regions in the Chinese Han population. First, two separated DNA pooling samples were prepared from 156 CHD cases and

收稿日期: 2012-02-14; 修回日期: 2012-03-28

基金项目: 山东省自然科学基金项目(编号: 2009ZRA01110)资助

作者简介: 蒋婷婷, 硕士研究生, 专业方向: 冠心病研究。E-mail: jtt_0556@126.com

通讯作者: 郭媛, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 冠心病、高血压的临床与基础研究。E-mail: guoyuan9092@163.com

网络出版时间: 2012-7-16 10:35:13

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20120716.1035.004.html>

1000 normal controls. Then, a total of 13 microsatellite markers at an interval of 10 cM on chromosome 8 were selected for genetic scanning. Finally, the difference of allele frequency at each locus between two pooled samples was analyzed by Chi-square test. Significant differences were found between cases and controls at *D8S264*(8p23.3-p23.2) and *D8S285*(8q12.1) (both $P < 0.05$). Therefore, 8p23.3-p23.2 and 8q12.1 are possible to be associated with CHD and further study is needed to screen susceptible genes around these regions.

Keywords: coronary heart disease; chromosome 8; DNA pooling

冠状动脉粥样硬化性心脏病(Coronary heart disease, CHD)是一种由环境和遗传因素共同作用形成的一种多基因遗传疾病,是世界范围内死亡和致残的重要原因之一。流行病学调查、双生子及家系调查结果均表明CHD有遗传倾向,其发病具有家族聚集性。一项双生子研究结果显示,女性如65岁之前死于CHD,其同卵双生子与异卵双生子死于CHD的风险分别增加15倍与2.6倍;男性如55岁之前死于CHD,其同卵双生子与异卵双生子死于CHD的风险分别增加8.1倍与3.8倍^[1]。

Engert等^[2]对加拿大法国移民群体8号染色体基因扫描研究发现*D8S552*位点的8p22区域与CHD显著相关($P=0.000033$),并被人类孟德尔遗传在线(Online Mendelian Inheritance of Man, OMIM)所收录。Engert等还具体分析了8p22区域附近10个候选基因的单核苷酸多态性(Single nucleotide polymorphisms, SNPs),却未发现与CHD显著相关的SNPs位点。由于分析的SNPs不够全面,并不能排除此位点不含CHD易感基因。只有通过基因重测序鉴定,系统全面的分析SNPs,才能进一步明确突变的基因位点。迄今为止,在汉族人群中还未见关于CHD的8号染色体易感基因扫描研究。本研究采用DNA混合池(DNA Pooling)的方法对CHD患者的8号染色体间隔10 cM遗传距离的13个微卫星遗传位点进行了扫描,以查找汉族人群中8号染色体CHD易感基因位点。

1 材料和方法

1.1 研究对象

本研究中1156个样本均来自汉族人群。其中患者组156例:男121例,女35例,男女比例3.46:1,27~81岁,平均年龄(50.4±9.2)岁,是2007年5月到

2007年10月在山东大学齐鲁医院心内科住院并进行冠状动脉造影确诊CHD患者。纳入标准:临床表现及心电图变化均符合1979年WHO制定的冠心病诊断标准,冠状动脉造影按照左前降支、左回旋支、右冠状动脉及主要分支的病变直径狭窄程度>50%,排除家族性高胆固醇血症及严重的肝肾功能不全者。对照组取自山东省血液中心的健康献血者1000例:男569例,女431例,17~55岁(40~55岁为主),男女比例1.32:1,平均年龄(48.8±6.2)岁,无血脂紊乱、糖尿病、冠心病病史及心绞痛症状,血压正常。本研究已获得患者的知情同意且个体间无血缘关系。

1.2 方法

1.2.1 基因组DNA制备及DNA混合池的建立

取乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝的患者与对照者外周静脉血5 mL,采用酚-氯仿法逐个提取基因组DNA。用BECKMAN DU530紫外分光光度计测定DNA浓度,每个样本独立测量多次,取两次误差不超过10%数值计算平均值作为其原液浓度。最后将每份DNA样品均稀释至浓度为20 ng/μL。再取每个患者DNA样品10 μL充分混匀,构建一个CHD患者混合池,同理构建一个正常对照者DNA混合池。

1.2.2 选择微卫星引物

选用美国应用生物系统公司(Applied Biosystem, ABI)的Linkage Mapping Set version 2.5套装试剂盒中的8号染色体上13对微卫星遗传位点作为引物,其是用蓝(FAM)、绿(VIC)、黄(NED)3种颜色荧光标记,橙色的Liz-500作为分子量内标,引物的序列及在染色体上的位置参照法国genethon的人类遗传图谱。

1.2.3 PCR扩增

运用Gene Amp PCR System 9700扩增仪进行

PCR扩增, 扩增体系(15 μ L): 20 ng/ μ L基因组混合池 DNA模板 3.0 μ L, 5 μ / μ L TaKaRa *Taq* DNA聚合酶 0.1 μ L, 5 μ mol/L引物对 1 μ L, TaKaRa:Multiplex PCR Reaction Mix 9.0 μ L, ddH₂O 2.0 μ L。反应步骤: 预变性 95 $^{\circ}$ C 11 min, 变性 94 $^{\circ}$ C 1 min, 复性 55~59 $^{\circ}$ C 1 min, 延伸 72 $^{\circ}$ C 1 min, 28 个循环; 最后 60 $^{\circ}$ C 延伸 60 min。

1.2.4 毛细管凝胶电泳及基因分型

按照 PCR 产物片段长度和荧光颜色的不同, 将患者组 DNA 混合池的 PCR 产物进行组合, 使每组荧光颜色相同的 PCR 产物, 片段长度不相同; 而相近片段长度的 PCR 产物, 荧光颜色标记不同; 从而通过一次电泳将多个位点的 PCR 产物进行区分。取患者组混合 PCR 产物 3 μ L, 加 0.15 μ L Liz-500 橙色荧光分子量内标和 10 μ L 去离子甲酰胺混合, 95 $^{\circ}$ C 变性 5 min 后冰水浴 3 min。在 Avant-3100(购自美国 ABI 公司)毛细管遗传分析仪上进行电泳, ABI Gene Mapper 3.5 软件对其进行基因分型。对照组亦依此步骤进行电泳和分型。

1.2.5 统计分析

上述DNA混合样本经电泳分型后, 出现一系列等位基因的峰图(Alelle image pattern, AIP)。分别计算患者组和对照组各位点每一等位基因数目, 由于数值低于 50 单位的峰, Gene.Mapper软件不能检测出荧光, 因此在分析时舍弃等位基因频率低于 5% 的峰。本研究经上述步骤重复 3 次, 每次实验每个微

卫星遗传位点都得到等位基因峰图。对各位点等位基因峰图进行分析时, 首先计算每个等位基因数目占有所有等位基因数目的比率, 即每个等位基因峰值与该位点所有等位基因峰值总和之比。然后计算每个等位基因的具体数目, 人类细胞为二倍体, 156 例患者组样本在每个遗传位点上即有 312 个等位基因(同理, 对照组 2 000 个等位基因), 将比率乘以 312 即得到每个等位基因的具体数目(对照组乘以 2 000)。分别对患者组和对照组 3 次实验中每个等位基因的具体数目取平均值, 然后对平均等位基因数目运用CLUMP软件分析等位基因频率差异, 应用 χ^2 检验, 以 $P<0.05$ 作为差异标准找出有统计学意义的遗传位点。

2 结果与分析

本研究得到 8 号染色体 13 个微卫星遗传位点的全部分型结果(表 1), *D8S264*(8p23.3-p23.2)位点的等位基因图谱(AIP)及等位基因频率分布图(图 1), *D8S285*(8q12.1)位点的等位基因图谱(AIP)及等位基因频率分布图(图 2)。患者组与对照组中 *D8S285* 位点(8q12.1)位点与 *D8S264* 位点(8p23.3-p23.2)等位基因频率差异有统计学意义($P<0.05$), 提示在其附近可能存在 CHD 的易感基因。

3 讨论

Barcellos等^[3]首次将DNA混合池应用于复杂性

表 1 CHD 8 号染色体 13 个微卫星遗传位点基因扫描结果

遗传位点	染色体位置	片段长度(bp)	片段范围(UCSC)	等位基因数	χ^2 值	P 值
<i>D8S264</i>	8p23.3	136~162	2117696~2117954	14	17.114183	0.020000 ^a
<i>D8S277</i>	8p23.1	161~173	6504084~6504354	7	3.302963	0.640000
<i>D8S550</i>	8p23.1	204~216	10918926~10919323	7	4.394796	0.460000
<i>D8S549</i>	8p22	76~78	15693948~15694316	2	0.000270	1.000000
<i>D8S258</i>	8p21.3	147~155	20411447~20411681	7	2.300501	0.530000
<i>D8S1771</i>	8p21.2	348~356	25497031~25497386	5	3.616079	0.320000
<i>D8S505</i>	8p12	110~124	34570316~34570723	8	1.957413	0.890000
<i>D8S285</i>	8q12.1	310~328	57229611~57229936	9	13.018997	0.030000 ^a
<i>D8S260</i>	8q12.2	199~211	61984335~61984648	7	2.786550	0.690000
<i>D8S270</i>	8q21.3	104~114	93089546~93089870	6	1.722326	0.910000
<i>D8S514</i>	8q24.13	218~226	123811284~123811642	5	5.417304	0.120000
<i>D8S284</i>	8q24.22	274~286	131580805~131581166	4	0.721699	0.860000
<i>D8S272</i>	8q24.23	242~252	137804460~137804722	6	8.520585	0.130000

注: ^a P 值 <0.05 。

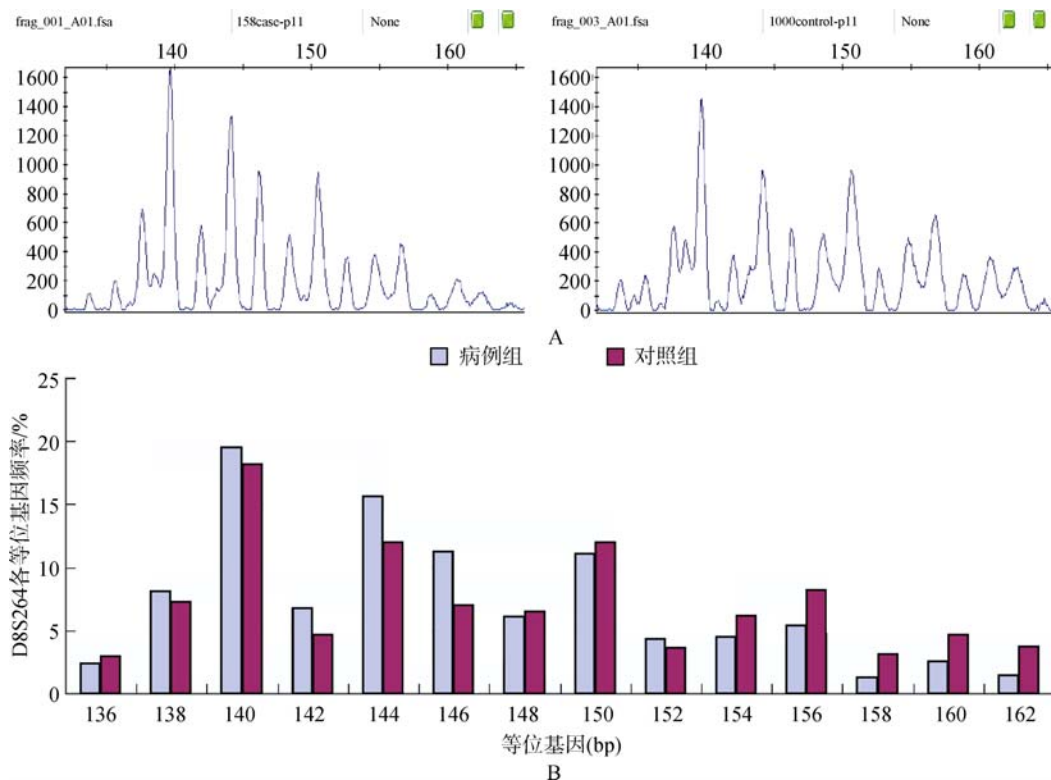


图1 *D8S264* 位点 DNA 混合池基因扫描图谱(AIP)及其等位基因频率分布图

A: *D8S264* 位点 DNA 混合池基因扫描图谱(AIP)。左边与右边分别为患者组和正常对照组(峰的数量, 反映此位点上的等位基因数量; 每个峰的峰高, 反映对应等位基因的频率)。B: *D8S264* 等位基因频率分布图(横坐标为等位基因片段, 纵坐标为等位基因频率)。

遗传性疾病关联分析。此方法经济且快速, 凭借这个优势结合目前推崇的两阶段研究设计, 已成为全基因组扫描研究 (Genome-wide association study, GWAS) 中经常采用的方法^[4], 广泛应用于传染病或寄生虫病诊断、遗传性疾病及心脑血管疾病相关基因分析等多个领域的研究^[5~7]。陈刚等^[8~10]采用这种方法对精神分裂症、高血压等疾病进行的基因组扫描也取得了良好结果。本课题组前期研究利用该方法发现了汉族人群 3 号染色体的 CHD 易感基因位点^[11]。

本研究发现了位于 8 号染色体上 *D8S285* 位点的 8q12.1 区域和 *D8S264* 位点的 8p23.3-p23.2 区域(图 3)与 CHD 相关, 提示这两个遗传位点附近可能存在 CHD 的易感基因。查阅文献发现对 *D8S264* 位点报道最多的是与体重指数 (Body mass index, BMI) 值相关^[12,13], Naoumova 等^[14]对英国患有家族性混合型高脂血症 (Familial combined hyperlipidemia, FCH) 的家系进行研究, 报道了 8p23.3-p22 区域的 *D8S264* 位点与 FCH 相关 ($P=0.014$)。FCH 是一种具有复杂数量性状特征的多基因常染色体显性遗传病, 其可表现为血

浆甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 和载脂蛋白 B (apoB) 中的任意一项或多项升高。FCH 是 40 岁以上原因不明的缺血性脑卒中患者最常见的血脂异常类型, 且在 60 岁以下 CHD 患者中最常见。本研究也得出 *D8S264* 位点与 CHD 可能存在关联 ($P<0.05$)。值得我们进一步深入研究在汉族人群中此区域是否也存在与 FCH 相关的易感基因突变, 且此易感基因可能不仅与 CHD 相关, 也与其危险因素如血脂异常、肥胖等相关。

2009 年 Ling 等^[15]对北欧和西欧人群做了全基因组扫描, 分析基因多态性与脂联素水平的相关性, 发现在北欧和西欧人群中 *D8S264* 位点的 8p23 区域与脂联素水平最大连锁 LOD 值达 3.10 ($P<0.005$) 脂联素 (Adiponectin, APN) 又称脂肪细胞补体相关蛋白 (Adipocyte complement related protein of 30 kDa, Acrp30), 是一种由脂肪组织分泌的脂肪因子, 又是一种胰岛素增敏激素, 具有调节血脂、抗动脉粥样硬化及改善胰岛素抵抗等作用^[16~19]。Gomez 等^[20]对代谢综合征合并 CHD 病例研究发现, 病例组相对

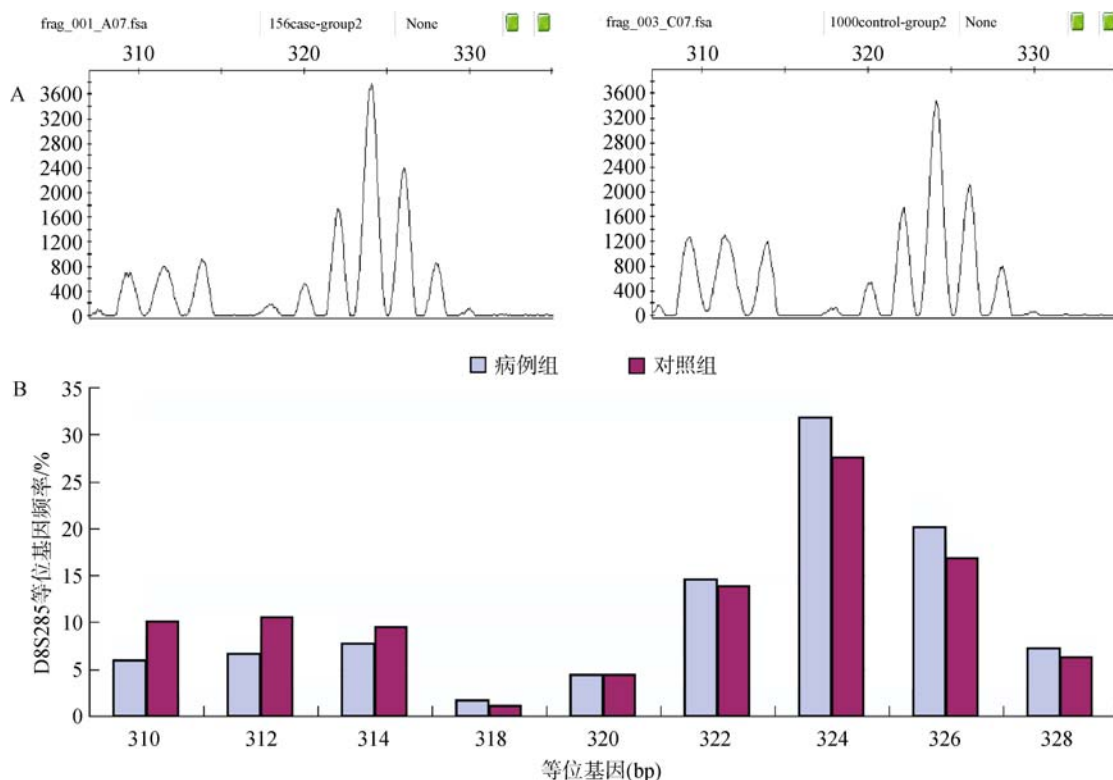


图 2 D8S285 位点 DNA 混合池基因扫描图谱(AIP)及其等位基因频率分布图

A :D8S285 位点 DNA 混合池基因扫描图谱(AIP)。左边与右边分别为患者组和正常对照组(峰的数量, 反映此位点上的等位基因数量; 每个峰的峰高, 反映对应等位基因的频率)。B : D8S285 等位基因频率分布图(横坐标为等位基因片段, 纵坐标为等位基因频率)。

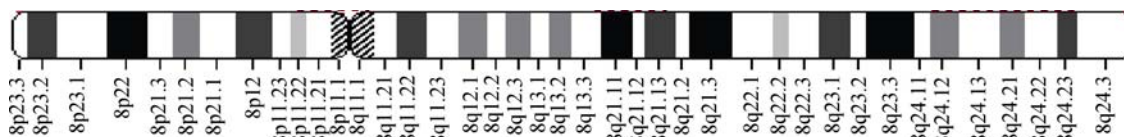


图 3 D8S264(8p23.3-p23.2)和 D8S285(8q12.1)在 8 号染色体上的位置

照组脂肪组织APN基因表达明显减少($P<0.001$), 肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 基因和瘦素基因表达显著增加($P<0.001$)。日本Nishimura等^[21]报道血浆APN水平与再狭窄发生相关($OR=0.651$, $P=0.001$)。加拿大Hayashi等^[22]报道低APN水平者颈动脉粥样硬化发生明显高于高APN水平者。在汉族人群中也有类似报道^[23, 24]。本研究发现D8S264 区域可能与CHD发病相关, 在汉族人群中此区域是否存在影响APN基因表达的易感基因突变, 不同水平的APN是否影响CHD发病值得我们深入研究。D8S549 位点与CHD不相关, 与 2008 年Engert等^[2]的报道结论不同, D8S552 位点与D8S549 位点虽同在 8p22 区域但二者仍相距 190 kb, 且两个人群存在遗传异质性、种族差异, 尚需进一步扩大样本量控制

混杂因素研究该区域是否存在候选基因突变。D8S285 位点的 8q12.1 区域与CHD关联, 目前尚无这方面的文献报道, 需要进行更多的实验去验证。

目前全基因组关联研究推崇两阶段研究设计策略, 第一阶段用 DNA 混合池的方法初步筛选出与CHD 相关的易感基因位点, 第二阶段在更大的样本中对于前一阶段所得的阳性结果进行个体基因分型, 这两阶段结合分析 CHD 易感基因位点是一种既经济又有较高把握度的研究策略。本研究采用 DNA 混合池的方法对山东地区汉族人群 8 号染色体进行基因扫描分析, 发现了 2 个与 CHD 关联遗传位点, 按照这个研究策略, 下一步还需在更大样本中对于这一步得到的阳性结果进行个体基因分型, 查找汉族人群中 8 号染色体上 CHD 易感基因位点, 为 CHD

高危人群早期筛查和危险因素预防提供依据。

参考文献(References):

- [1] Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med*, 1994, 330(15): 1041–1046. [DOI](#)
- [2] Engert JC, Lemire M, Faith J, Brisson D, Fujiwara TM, Roslin NM, Brewer CG, Montpetit A, Dar-mond-Zwaig C, Renaud Y, Doré C, Bailey SD, Verner A, Tremblay G, St-Pierre J, Bétard C, Platko J, Rioux JD, Morgan K, Hudson TJ, Gaudet D. Identification of a chromosome 8p locus for early-onset coronary heart disease in a French Canadian population. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16(1): 105–114. [DOI](#)
- [3] Barcellos LF, Klitz W, Field LL, Tobias R, Bowcock AM, Wilson R, Nelson MP, Nagatomi J, Thomson G. Association mapping of disease loci, by use of a pooled DNA genomic screen. *Am J Hum Genet*, 1997, 61(3): 734–747. [DOI](#)
- [4] Ma ZJ, Yi HG, Zhao Y, Chen F. Using two-stage case-control designs to study the genome-wide association. *Chinese J Epidemiol*, 2010, 31(10): 1184–1187. [DOI](#)
- [5] Bharti AR, Letendre SL, Patra KP, Vinetz JM, Smith DM. Malaria diagnosis by a polymerase chain reaction-based assay using a pooling strategy. *Am J Trop Med Hyg*, 2009, 81(5): 754–757. [DOI](#)
- [6] Bugeja MJ, Booth DR, Bennetts BH, Heard RN, Stewart GJ. An investigation of polymorphisms in the 4q1 3. 3-21. 1 CXC chemokine gene cluster for association with multiple sclerosis in Australians. *Mult Scler*, 2006, 12(6): 710–722. [DOI](#)
- [7] Matkovich SJ, Van Booven DJ, Hindes A, Kang MY, Druley TE, Vallania FL, Mitra RD, Reilly MP, Cappola TP, Dorn GW 2nd. Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease. *J Clin Invest*, 2010, 120(1): 280–289. [DOI](#)
- [8] 王博, 张成, 林汝湘, 陈刚, 魏然, 朱海宁, 栾萌, 周鹏, 高春义. 山东省原发性高血压 1 号染色体基因扫描. *中国高血压杂志*, 2008, 16(2): 277–282. [DOI](#)
- [9] Liu Y, Chen G, Norton N, Liu W, Zhu H, Zhou P, Luan M, Yang S, Chen X, Carroll L, Williams NM, O'Donovan MC, Kirov G, Owen MJ. Whole genome association study in a homogenous population in Shandong peninsula of China reveals JARID2 as a susceptibility gene for schizophrenia. *J Biomed Biotechnol*, 2009, 2009: 536918, doi: 10.1155/2009/536918. [DOI](#)
- [10] Chen X, Tang J, Liu Y, Luan M, An K, Zhang Y, Li FH, Zhou P, Liu WM, Liu JT, Chen G. Lack of association between NCAM1 and early onset schizophrenia in a family based study in Shandong peninsula of China. *J Pediatric Genet*, 2011, 1(1): 39–45. [DOI](#)
- [11] 谢毅, 郭媛, 陈刚, 李继福, 朱海宁, 魏然, 王博, 栾萌. 山东地区冠状动脉粥样硬化心脏病患者 3 号染色体基因扫描研究. *山东大学学报*, 2009, 47(1): 56–60. [DOI](#)
- [12] Adeyemo A, Luke A, Cooper R, Wu X, Tayo B, Zhu X, Rotimi C, Bouzekri N, Ward R. A genome-wide scan for body mass index among Nigerian families. *Obes Res*, 2003, 11(2): 266–273. [DOI](#)
- [13] Johnson L, Luke A, Adeyemo A, Deng HW, Mitchell BD, Comuzzie AG, Cole SA, Blangero J, Perola M, Teare MD. Meta-analysis of five genome-wide linkage studies for body mass index reveals significant evidence for linkage to chromosome 8p. *Int J Obes*, 2005, 29(4): 413–419. [DOI](#)
- [14] Naumova RP, Bonney SA, Eichenbaum-Voline S, Patel HN, Jones B, Jones EL, Amey J, Colilla S, Neuwirth CK, Allotey R, Seed M, Betteridge DJ, Galton DJ, Cox NJ, Bell GI, Scott J, Shoulders CC. Confirmed locus on chromosome 11p and candidate loci on 6q and 8p for the triglyceride and cholesterol traits of combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(11): 2070–2077. [DOI](#)
- [15] Ling H, Waterworth DM, Stirnadel HA, Pollin TI, Barter PJ, Kesäniemi YA, Mahley RW, McPherson R, Waeber G, Bersot TP, Cohen JC, Grundy SM, Mooser VE, Mitchell BD. Genome-wide linkage and association analyses to identify genes influencing adiponectin levels: the GEMS Study. *Obesity*, 2009, 17(4): 737–744. [DOI](#)
- [16] Komura N, Kihara S, Sonoda M, Kumada M, Fujita K, Hiuge A, Okada T, Nakagawa Y, Tamba S, Kuroda Y, Hayashi N, Sumitsuji S, Kawamoto T, Matsumoto S, Ouchi N, Arita Y, Okamoto Y, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y. Clinical significance of high-molecular weight form of adiponectin in male patients with coronary artery disease. *Circ J*, 2008, 72(1): 23–28. [DOI](#)
- [17] Maahs DM, Hamman RF, D'Agostino R Jr, Dolan LM, Imperatore G, Lawrence JM, Marcovina SM, Mayer-Davis EJ, Pihoker C, Dabelea D. The association between adiponectin/leptin ratio and diabetes type: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr*, 2009, 155(1): 133–135. [DOI](#)
- [18] Zhu B, Li CZ, Pan YH, Zhang Y, Zeng YM, Xue YM. Regulation of hepatic lipid metabolism by adiponectin via IRS-2 phosphorylation in OLETF rats. *Nati Med J*

- China, 2011, 91(44): 3134–3138. [DOI](#)
- [19] Skrabal CA, Czaja J, Honz K, Emini R, Hannekum A, Friedl R. Adiponectin-its potential to predict and prevent coronary artery disease. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 59(4): 201–206. [DOI](#)
- [20] Gormez S, Demirkan A, Atalar F, Caynak B, Erdim R, Sozer V, Gunay D, Akpinar B, Ozbek U, Buyukdevrim AS. Adipose tissue gene expression of adiponectin, tumor necrosis factor- α and leptin in metabolic syndrome patients with coronary artery disease. *Intern Med*, 2011, 50(8): 805–810. [DOI](#)
- [21] Nishimura M, Takahashi H. Potential of plasma adiponectin concentrations as a predictive marker for in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients on hemodialysis. *Rinsho Byori*, 2011, 59(8): 795–800. [DOI](#)
- [22] Hayashi M, Shibata R, Takahashi H, Ishii H, Aoyama T, Kasuga H, Yamada S, Ohashi K, Maruyama S, Matsuo S, Ouchi N, Murohara T, Toriyama T. Association of adiponectin with carotid arteriosclerosis in predialysis chronic kidney disease. *Am J Nephrol*, 2011, 34(3): 249–255. [DOI](#)
- [23] 张献玲, 彭文辉, 陆林, 吴立群, 顾刚, 王玲洁, 闫小响, 陈秋静, 沈卫峰. 脂联素基因多态性与冠心病及斑块进展的相关性研究. 上海交大学报 (医学版), 2009, 29(4): 435–439. [DOI](#)
- [24] 陈芳, 武海亮, 王洁, 杨锐英. 脂联素水平及基因多态性与冠心病的关系. 临床心血管病杂志, 2011, 27(4): 284–287. [DOI](#)

• 科学新闻 •

转录中介体复合物(Mediator complex)调控茉莉酸信号途径的新机制

转录中介体 (Mediator)是由多个在进化上高度保守的亚基组成的蛋白复合物。在基因转录过程中, 转录中介体分别与基因特异的转录因子和 RNA 聚合酶 II 相互作用, 广泛参与二者之间的信息传递, 被称为真核生物基因转录的中央控制器。在植物激素信号转导研究中, 人们主要关注激素特异的转录因子的作用, 但对于转录中介体的功能及作用机理所知甚少。

李传友实验室最近的研究揭示了拟南芥转录中介体复合物在茉莉酸信号途径中的功能及作用机理。MYC2 是茉莉酸信号通路的核心转录因子, 调控茉莉酸反应的多个方面, 包括根生长、机械受伤反应和抗病反应等。遗传学研究表明拟南芥转录中介体的一个亚基 MED25 是茉莉酸信号途径的正向调控元件, MED25 突变后影响了 MYC2 的功能及茉莉酸诱导的基因表达。一系列生化证据表明, 在茉莉酸信号转导过程中, MED25 以茉莉酸依赖的方式被募集到 MYC2 靶标基因的启动子区域, 特异性地与 MYC2 的转录激活区相互作用并正向影响其转录调控功能。更深入的研究表明, 在茉莉酸诱导的基因转录过程中, MED25 的一个重要作用是把 RNA 聚合酶 II 及相关的转录辅助因子招募到 MYC2 靶标基因的启动子区域, 进而精细调节 MYC2 的转录调控活性。该研究同时发现 MED25 通过与转录因子 ABI5 相互作用负向调控脱落酸介导的基因表达。令人感兴趣的是, MED25 对脱落酸信号通路的影响是通过负向调控 ABI5 蛋白的降解过程实现的。

这项研究表明作为转录中介体的一个亚基, MED25 能够和多种信号途径的转录因子相互作用, 从而以截然不同的方式调控不同植物激素的信号转导, 这些发现为深入认识植物激素的转录调控机理提供了一个新的切入点。相关研究成果于 2012 年 7 月 20 日在线发表在 *Plant Cell*(DOI:10.1105/tpc.112.098277)上。李传友实验室的陈蓉和蒋红玲为该论文的共同第一作者。该项工作得到农业部、科技部和国家自然科学基金委的资助。

引自中国科学院遗传与发育生物学研究所网站