维普资讯 http://www.cqvip.com

278-280 生长素 基因表达 调控

第22卷 第3期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.3
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

# 生长素基因表达的调控

儿科学院儿保科 王松艳* 综述 黎海芪 审校

中图分类号 R394

R575.11

## 1 生长激素簇的组成与表达

生长激素基因簇位于17染色体长臂上(17822—H),长50kb,由5个基因组成[1,2],即垂体生长激素结构基因(hGH—N),绒毛膜催乳激素相关基因(hcs—L),第一绒毛膜催乳激素基因(hCS—A),胎盘表达的生长激素变异基因(HGH—V),第二绒毛膜催激素基因(hCS—B).这5个紧密连锁基因的编码区及邻近区域的核苷酸序列有92%以上的同源性[1,2].每个基因均有5个外显子和4个内含子.基因组排列顺序为5′—hGH—N/hCS—L/hCS—A/hGH-VhCS—B—3′.这些基因的表达具有高度的组织和细胞特异性.hGH—N只在体前叶的促生长细胞中表达,而其余四个基因则在胎盘的合体细胞滋养层细胞中表达[3].hGH-N的表达产物为22KDa和20KDa hGNhCS—A和hCS—B均表达生长hCS[4],仅在妊娠期,其功能不详,hCS—L表达产物为20KDa的类似于绒毛膜生长催乳素多肽,功能不明.hCS—L被认为是假基因[3].hGH—V在娠中晚期的胎盘组织中表达,其产物为22KDa和25KDa的胎盘GH.与hGH有93.5%的同源性.具有类似的生理功能.

## 2 多种因子对生长激素基因的调控作用

hGH基因簇的表达由每个基因前的一段特定调控序列决定.hGH—N基因5′端上游的前289bp和30bp处有一TATA盒.是该基因的启动子,多种因子通过调节启动子活性来调节基因表达.hGH基因簇表在调控有关的因子有:GHF—1/Pit—1,SPI,甲状腺素,cAMP,糖皮质激素,视黄酸等.

hGH—N表达活化主要由垂体特异结合白(称为GHF—1或Pit—1)介导作为转录因子.GHF—1/Pit—1是最主要的hGH基因的表达调控因子[5]结合在hGH基因5′端DMA序列的两个位点上[7,8,9];位点1(—96/—70)和位点2(—134—106).GHF—1的两个结合位点具有不同的亲和性.低亲和性位点位于离TATA盒较远的位子,而高亲和性位点距TATA盒较近.距TATA盒较近的GHF—1结合位点对hGH—N基因的表达影响更大[10].但亦有实验表明,两个结合位点显示出类似的启动子活性,未发现两个结合位点间的协作性[6].也有人认为GHF—1/Pit—1结合在位点2上并不刺激hGH—N的表达,而可能是通过SP1间接调节活性[6,11,12].

SP1是另一个重要的决定hGH—N和hCS—A启动子活性是成份,SP1结合位点位于-115/-139,与GHF-1/Pit-1结合位点2相邻近,SP1对hGH—N和hCS—A启动子均有激活作用.SP1结合位点缺失,导致其基因启动子活性明显降

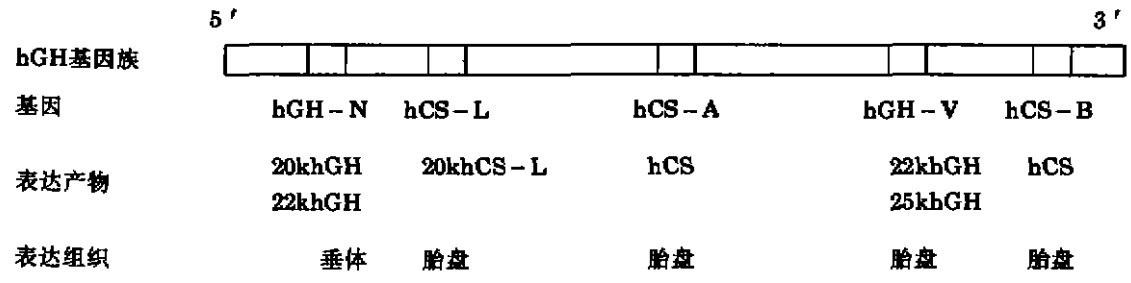



图1 hGH基因族的组成和表达

* 男,1964-06出生,讲师

维普资讯 http://www.cqvip.com



低。hCS—A启动子活性降低较hGH—N更明显，这可能与SP1更易结合到hCS—A有关。SP1对基因启动子的活化是通过干扰GHF—1/pit—1结合到位点2来调节的[13]。

甲状腺素调节hGH基因表达是通过与位于rGH—190/—160区域的DNA 5'端甲状腺反应元件(TRE)结合来实现[12,13]。其中两个不完全直接重复区域(A区域:—179/—184;B区域:—189/—174)和一个相邻区(C区域:—172/—167)—为A/B的反式重复区[13,14]。

CAMP反应核心元件(CGTGA)通过结合GHS端CAMP调节hGH表达它位于—187/—183(远侧CAMP反应成分dCRE)和—99/—95(近侧CAMP仅应成分PCRE)。GHF—1/Pit—1在位点2的结合依赖于CAMP反应的存在[17,18]。亦有资料表明CAMP反应成份位于—104/—51，其中包含了Pit—1结合位点1中cMAP反应需pit—1的介导[19,20,21]

VitA的代谢产物视黄酸能调节rGH的表达，增加rGH的mRNA水平，在rGH5'端—144/—236区域内视黄酸表现其激活启动子性，但具体位置不详[14]。

最近的研究表明，多种因子间的协同作用对GH表达的调节是必需的[22]。各因子结合位置间的距离，空间结构在调节基因表达上尤为重要[30]。体外培养细胞中，当Pit—1或TRE单独存在时，rGH基因几乎没有活性，只有当两者都存在时，才表现出强的活性[24]。这个协同作用依赖于TRE的存在并被T3增强。进一步，转染的垂体细胞，缺失rGH基因顺式反应元件的启动子，对T3的反应大大降低[25,26]。转基因动物实验表明，仅具有Pit—1结合位点的rGH基因只有微弱的启动子活性[27]，若同时存在35bpTRE，则导致该基因高水平表达[27]。这些细胞培养和转基因实验支持TRE增强特异性结合因子的活性。T3可促使转录因子TRE和Pit—1与其相应的位点结合。也有研究者发现，Pit—1与顺式反应元件结合使T3R和TATA盒间的DNA段弯曲，导致这些位点靠拢。T$_3$R附属因子复合体结合到上游TRE，诱导rGH5'端以—181为中心的位置发生明显的75度弯曲，引起该复合体靠近下游的Pit—1结合位点，并使转录因子复合体集中到TATA附近，当这些因子之间或这些因子与TATA盒间的空间距离增大时，GH基因的转录降低[28]。如将rGH向上游移动15bp，T3反应降低2倍，表明T3反应需要缩短T3R和下游因子间的距离并相互作用[29]。

糖皮质激素受体和转录复合物间的相互作用亦依赖于合适的距离，当把糖皮质激素放在靠近TATA盒时，能有效激活TATA盒启动子[29]。而在上游离TATA盒几百个bp时，作用明显减弱[30]。

## 3 hGH基因组织特异性表达的调控机制

hGH基因的组织特异性表达在体内和体外实验中均被证实。hGH—N基因在垂体的mRNA水平是在胎盘组织中的10000以上产[5]。其原因可能与以下表达调控有关。

3.1 GHF—1/Pit—1的量和活性有明显的细胞特异性[5]。

3.2 PSF—1和Pit—1/GHF—1之间的相互作用：过去认为GHF—1/Pit—1只能与hGH—N启动子结合，不能与HCS—A启动子结合。近年的实验表明，在体外，CS－A启动子能结合GHF－1/Pit—1，并使CS—A启动子在垂体肿瘤细胞中活化，表明体内垂体组织存在特殊的机制抑制hCS—A，hCS—B，hCS—L和hGH—V基因的启动子活性。Mark W. Nachtigal[31]等证实在垂体

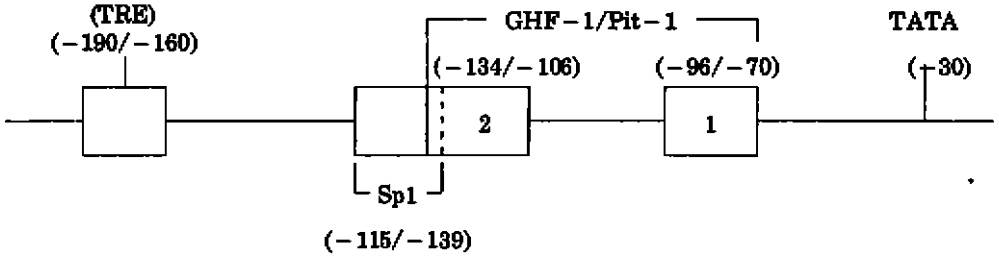



图2 主要调控因子在启动子区的结合位点

维普资讯 http://www.cqvip.com



细胞中263bp的p序列位于hGH—L,hCS—A,hGH—V,hCS—B基因上游2kb处，但不是垂体GH—N基因，能抑制CS—A启动98%以上活性，但在胎盘细胞中p序到无此抑制作用。p序列中的两个位点PSF—A和PSF—B能与同一蛋白或单一因子PSF—1结合，从而抑制启动子活性。体外实验表明，GH—N基因上游的P序列也能抑制GH—N启动子活性，而在体内P列位于GN—N下游和CS—L上游，这就是GN—N启动子在垂体中不被抑制，而胎盘基因被抑制的缘故。

3.3 hGH和hCS启动子序列中个别碱基的异导致基因表达的不同调控机制：hCS—A序列的GHF—1/Pit—1结合位点2仅一个碱基(5'—GGGAGG—3')与hGH—的rDNA序列不同(hGH—N为5'—GGGCGG—3')，则导致了GHF—1/Pit—1与hCS—A启动子结合的大大降低。故hGH－A在垂体中表达极少[12,22]。另一方面，TRE存在于hCS—A上可被甲状腺素活化，hGH—N中缺TRE,则不能被甲状腺素活化。

综上近述，GH基因的调节非常复杂，调节因子多，可能还有相关因子未被发现，有些调节机制尚不完全清楚。因子间的协作调节作用，以及基因序列空间结构的调节作用仍将是继续研究的重点。

## 参 考 文 献

1.Seeburg PH DNA(N.Y)1982;1:239—249
2.Chen EY, Liao Y, Smith DH, et al, Genomics 1989;1:479
3.Hirt H, kimelman J, Birnbaum MJ, et al, DNA(N,Y)1987;6:59
4.Beck JS N.Engl. J. Med. 1970;283:189
5.James NM, Alice KL,Stephen AL,et al,J.Biol.chem. 1992;267(20):14219
6.Bondner M,and karin M Cell 1987;50:267
7.Crenshaw EB,kalla K, Simmous DM, et al.Genes 1989;3:959
8.Ingraham HA, Albert VR, Chen RP, et al. Annbl. Rev Physiol. 1990;52:773
9.Nelson C,Albert VR,Elsholtz HP,et al.
Science 1989;239:1400
10.Lefever C,Imagawa M,Dana S et al.EMBO.J.1987;6:971
11.Lemaigre FP,Courtois ST,Lafontaine DA,et al. Eur.J.Biochem. 1989;181:555
12.William PT and Daniel FC J.Biol.chem.1991;266(15):9805
13.Norman MF,Lavin TN,Baxter JD,et al.J.Biol.chem,1989;264:12063
14.Pilar GV,Macy AF,Herbert HS,et al.Biochem.and Biophysical Res.Communication 1993;191(2):580
15.Brent GA,Larsen PR,Harney JW,et al.J.Biol chem,1989;264:178
16.Brent GA, Harney JW, Warne RL,et al.Mol Endorinol 1989;3:1996
17.Allan RS,Wengang Z,andNorman LE,et al,J.Biol. Chem,1994;169(3):1804
18.Chen RP,Ingraham HA,Treacy MN, et al. Nature 1990;346:583
19.Kapiloff MS, FaekashY, WegnerM, et al. Science 1991;253:786
20.Yan GZ,and Bancroff c.MOL. Endocrinol 1991;5:1488
21.Yan GZ,Pan WT,and Bancroft C, et al.MD,Endocrinol 1991;5,535
22.Jones BK,Monks BR, Liebhaber SA,et al.Mol. cell Biol.1995;15(12):7010
23.William PT,Fred S,Margaret H, et al. J Biol. chem. 1993;268(20):14906
24.Schaufele F,West BL,and Baxter JD,et al.Mol.Endocrinol 1992;6(4):656
25.Ye ZS, Forman BM, Aranda,A,et al J. Biol. chem. 1998;263:263:7821
26.Wight PA,Crew MD,and Spindler SR,et el. Mol. Endocrinol 1988;2:536
27.Lira SA,Kalla KA,Glass CK,et al.Mol Endocrinol 1993;7:694
28.King IN, De ST, Catanzaro DF, et al. J, Biol.chem.1993;268:495
29.Sawadogo M,and Roeder RG Proc N,etel Acad,Sci.U.S.A.1985;82:4394
30.Strahle U,Schmid W,and Schutz G,et el. EMBDJ.1988;7:3389
31.Mark WN,Barbara EN,and PeterA,et al. J.Biol.chem.1993;268(12):8473
32.Kadonaga JT,Jones KA,and Tjian R, et al. Trends Biochem.sci.1986;11:20

(收稿日期1996—10—29)