

文章编号: 1004-0374(2013)09-0871-07

## 肿瘤转移相关蛋白家族在雌激素受体 $\alpha$ 信号转导中的作用

马 赫<sup>1</sup>, 程 胖<sup>2\*</sup>, 李 臻<sup>2\*</sup>

(1 第四军医大学口腔医学系, 西安 710032; 2 第四军医大学人体解剖与组织胚胎学教研室, 西安 710032)

**摘 要:** 雌激素受体  $\alpha$  (estrogen response  $\alpha$ , ER $\alpha$ ) 通过调控多种靶基因的转录来发挥其重要的生物学功能, 这一过程依赖于共调节因子的调控。肿瘤转移相关蛋白 (metastasis-associated protein, MTA) 是近年来受到广泛重视的 ER $\alpha$  共抑制因子, 其家族成员分别是不同的核小体重构和组蛋白脱乙酰基酶 (nucleosome remodeling and histone deacetylase, NuRD) 复合体的亚基, 在 ER $\alpha$  的信号通路中发挥着不同的作用, 与乳腺癌、肝癌、卵巢癌等的发生、发展有密切联系。MTA1 既可抑制又可刺激 ER $\alpha$  的转录; MTA2 能够对 ER $\alpha$  的转录活性产生抑制作用; 而 MTA3 的表达受 ER $\alpha$  的调节。主要就 MTA1、2、3 在 ER $\alpha$  信号通路中的作用以及它们对肿瘤发生转移过程的影响作一综述。

**关键词:** 肿瘤转移相关蛋白; 雌激素受体; 去乙酰化; 核小体重构和组蛋白脱乙酰基酶复合体; 信号通路  
**中图分类号:** Q291; R73-37 **文献标志码:** A

### The roles of metastasis-associated proteins in ER $\alpha$ signal transduction

MA He<sup>1</sup>, CHENG Pang<sup>2\*</sup>, LI Zhen<sup>2\*</sup>

(1 Institute of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China; 2 Department of Human Anatomy and Histology and Embryology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China)

**Abstract:** Estrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) relies on coregulators (coactivators and corepressors) to modulate the transcription of various target genes. Metastasis-associated proteins (MTA) are an emerging family of ER $\alpha$  corepressor, which form independent parts of nucleosome remodeling and histone deacetylase (NuRD) complexes and are involved in the progression of breast cancer, hepatocellular carcinoma, oophoroma and so on. MTA1 can not only repress but also stimulate the ER $\alpha$  transcription, whereas MTA2 can only repress the transactivation of ER $\alpha$ . However, the expression of MTA3 is regulated by ER $\alpha$ . Here we summed up the roles of the MTA1, 2, and 3 in ER $\alpha$  signaling and cancer progression.

**Key words:** MTA; ER $\alpha$ ; deacetylation; NuRD complex; signaling pathway

肿瘤转移相关蛋白 (metastasis-associated protein, MTA) 是近年来在研究癌症的转移侵袭过程中发现的一个新家族。MTA 家族包括 3 种基因 (MTA1、MTA2、MTA3) 及 6 个亚型 (MTA1、MTA1s、MTA1-ZG29p、MTA2、MTA3、MTA3L)<sup>[1]</sup>, 它们均已被证明是细胞核小体重构和组蛋白脱乙酰基酶 (nucleosome remodeling and histone deacetylase, NuRD) 复合体的重要组成部分<sup>[2]</sup>。NuRD 中的组蛋白去乙酰基酶 (histone deacetylase, HDAC) 可对核小体组蛋白的乙酰化状态进行调节。去乙酰化的组蛋

白富含带正电的碱性氨基酸, 它与 DNA 结合紧密, 不易于转录; 而乙酰化的组蛋白则带负电, 与同样带负电的 DNA 结合松散, 易于转录。MTA1 和 MTA2 可与 HDAC 构成 HDAC 复合体, 在 NuRD

收稿日期: 2013-03-13; 修回日期: 2013-05-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(31271606); 陕西省自然科学基金项目(2012JM4021)

\*通信作者: E-mail: lizhenhe@fmmu.edu.cn(李臻);  
chengpang0524@163.com(程胖)

中发挥核心作用。MTA3也是NuRD复合体的组成部分,具有去乙酰化功能,但其表达受ER $\alpha$ 的调控<sup>[3]</sup>。因此,MTA家族可通过去乙酰化功能抑制基因的转录,从而调节体内ER $\alpha$ 介导的一些关键通路。

## 1 MTA家族的分子结构和组织分布

MTA1和MTA2的相对分子质量分别为 $8.0 \times 10^4$ 和 $7.0 \times 10^4$ ,MTA3相对较小,约 $6.5 \times 10^4$ 。MTA2和MTA3与MTA1相比,分别有68%和73%的同源性,它们的N端高度保守,而C端则变化较大(图1)。该家族分子主要包含4个功能区:BAH(bromo-adjacent homology)区、ELM(Egl-27 and MTA1 homology)区、SANT(SWI3、ADA2、N-CoR和TFIIIB)区和ZnF锌指区。其中,BAH区的核心为保守的 $\beta$ 折叠构成的疏水桶状结构,可作为支架介导蛋白质-蛋白质的相互作用。 $\beta$ 折叠之间的袢环区及其他非保守区域决定了其特异的功能,如对甲基化、乙酰化组蛋白的识别以及与核小体的结合等。ELM区是一个保守的结构域,它可结合HDAC,但两者的具体结合机制尚不清楚。SANT区含有3组串联重复的 $\alpha$ 螺旋结构,可与组蛋白末端结合,也与蛋白质复合体HDCA1和HDCA2的集合装配有关。ELM区与SANT区常共存于一些可与HDAC构成复合体的蛋白质中<sup>[4]</sup>。另外,MTA家族的C端含有两个SH(Src homology)结合区,分别是SH2和SH3结合区,这类结构域可与许多激酶和衔接蛋白结合,参与蛋白质相互作用和DNA结合,这提示MTA家族在信号转导与转录调节中起重要作用<sup>[5]</sup>。尽管MTA家族中的SANT区曾被认为具有结合组蛋白的功能,但最近的研究表明,MTA1的N端不能结合组蛋白,而MTA1C端的454~715残基和MTA2C端的427~668残基可结合于组蛋白H3的尾部,该功能区被称为

H3BD(H3 binding domain),可在NuRD复合体中介导NuRD与染色质的相互作用<sup>[6]</sup>。

在MTA1和MTA2C端的第467~473残基和第650~668残基处有两个二重核定位信号,而MTA3仅在第477~483残基处有一个二重核定位信号。核定位信号的不同会影响到它们的亚细胞定位,所以,MTA1和MTA2通常仅在胞核中表达,而MTA3在胞核和胞浆中均有表达。此外,MTA1和MTA2除在肿瘤组织有高表达,在正常组织中也有广泛的表达,尤其在睾丸、附睾、肺、肝脏、心脏、肾脏等器官中其表达水平较高,提示它们具有重要的生理功能。而MTA3的表达比较局限,仅在乳腺癌细胞和B淋巴细胞中表达<sup>[7]</sup>。

## 2 MTA家族在ER $\alpha$ 信号通路中的作用

ER $\alpha$ 是一种配体诱导的细胞内转录因子,与雌激素结合后可产生广泛的生物学效应。ER $\alpha$ 含有6个功能区,A/B区含有一个依赖配体的转录激活区(ligand dependent activation function 1, AF-1),它与其他许多转录因子的活化区一样,呈现出特征性的ID(intrinsically disordered)构象,使其更易于结合各种特异性靶分子。C区为DNA结合区(DNA binding domain, DBD),它既可结合雌激素反应元件,又可结合远端的增强子,还可调节共调控分子的募集。DBD的亚结构域锌指区由8个半胱氨酸配合两个Zn<sup>+2</sup>组成,锌指区的P盒(P box)可与ERE结合,D盒(D box)可提供受体二聚化结合界面。D区为铰链区,在ER $\alpha$ 结合配体后,铰链区可暴露出核定位信号。E/F区称为配体结合区(ligand binding domain, LBD),由12个螺旋结构组成,并含有雌激素结合位点和配体依赖的转录激活区(ligand dependent activation function 2, AF-2),具有重要的转录激活功能。由42个氨基酸组成的F区位于LBD区之后,可通过配体特异性的方式调节转录,

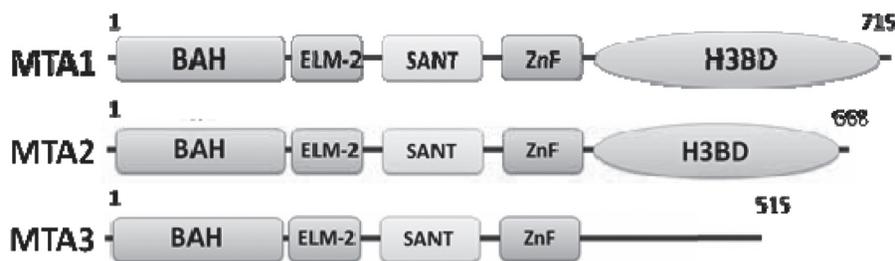


图1 MTA家族的分子结构(根据<sup>[6]</sup>修改)

还可影响受体的二聚化<sup>[8]</sup>。ER $\alpha$ 的转录活性受到很多共激活物或共阻遏物的影响。它的共激活物,如P300等可以乙酰化雌激素反应元件的组蛋白,从而促进其染色质重建,增强ER $\alpha$ 的转录活性。ER $\alpha$ 的共阻遏物,如N-CoR(nuclear receptor corepressor)和SMRTs(silencing mediator of retinoid and thyroid receptors)等可通过去乙酰化作用使雌激素反应元件染色质密集,抑制其转录活性<sup>[9]</sup>。NuRD是ER $\alpha$ 的共阻遏物之一,含有7个亚基:HDAC1和2、RbAp46、RbAp48、Mi-2 $\alpha/\beta$ 、MTA1/2/3、MBDs和GATAD2A/2B(图2)。其中,HDAC1和2具有去乙酰化功能,在调节ER $\alpha$ 的转录活性中起重要作用。RbAp46、RbAp48通常被认为是结构蛋白,为NuRD复合体的其他成分提供相互作用的界面。Mi-2 $\alpha/\beta$ 也被称为CHD3/4(chromodomain-helicase-DNA-binding protein),是具有ATP酶活性的染色质重塑亚基,CHD3和CHD4各含有两个PHD区<sup>[10]</sup>,甲基化的PHD区在不同的蛋白质中均可稳定地结合组蛋白,但在NuRD复合体中,它对结合组蛋白H3的意义不大<sup>[11]</sup>。MBD(methyl-CpG-binding domain 2)含甲基化CpG结合域,可介导NuRD复合体与甲基化的DNA结合。GATAD2A/2B也被称为P66 $\alpha/\beta$ ,它的N端可与H2A、H2B、H3、H4等4种组蛋白非特异性结合,C端可与MBD结合,从而加强MBD与DNA结合的稳定性<sup>[12]</sup>。而MTA1、MTA2与MTA3则均可在不同的组织中构成独立的NuRD复合体,在ER $\alpha$ 的信号通路中发挥不同的作用。

### 2.1 MTA1对ER $\alpha$ 转录活性的抑制

MTA家族最初发现于NuRD复合体中,但它在其中的作用是直到与ER $\alpha$ 的作用机制被发现后才逐渐变得清楚的<sup>[5]</sup>。MTA1可与ER $\alpha$ 的AF2区结合,同时募集HDAC2于雌激素反应元件,通过对靶基因去乙酰化而抑制其转录,这被认为是MTA1与

ER $\alpha$ 的直接作用。随后的研究表明,MTA1还可通过与ER $\alpha$ 的转录激活物结合从而间接地抑制ER的转录活性。这些转录激活物包括MAT1(ménage à trois 1)、MICoA(MTA1-interacting coactivator)和NRIF3(nuclear MTAs in nuclear receptor function receptor-interacting factor 3)。细胞周期蛋白激酶CAK的组装因子MAT1的N端可与MTA1的C端GATA区的第389~441个氨基酸和N端BAM区的第1~164个氨基酸结合,形成MTA1-CAK复合物,同时MAT1与ER $\alpha$ 的AF-2区结合,抑制CAK对ER $\alpha$ 的转录激活功能。MICoA可以与ER $\alpha$ 的其他共激活物,如p300等协同激活ER $\alpha$ 的转录,而MTA1则可以与MICoA结合同时募集HDACs,使MICoA的活性受抑制<sup>[1]</sup>。NRIF3是一种雌激素诱导型的核受体共调控分子,其N端的第28位丝氨酸的磷酸化可激活它募集于ER $\alpha$ 靶基因染色质的能力,而MTA1与NRIF3结合后将抑制NRIF3对ER $\alpha$ 的转录激活作用<sup>[13]</sup>。除此之外,MTA1还可与ER $\alpha$ 的转录抑制物相互作用,从而增强对ER $\alpha$ 的抑制,如LMO4(LIM-only protein 4)可通过募集HDAC2于雌激素反应元件,通过去乙酰化作用抑制ER $\alpha$ 的转录活性,而MTA1则可以与LMO4结合,构成MTA1共抑制复合体,从而加强对ER $\alpha$ 的转录抑制<sup>[14]</sup>。

然而,最近的研究表明,MTA1/NuRD是一个动态的、具有转录激活与转录抑制双重功能的复合体。MTA1第532位赖氨酸残基(K532)在复合体成分的转换中起重要作用,它被G9a转甲基酶甲基化后,提高了MTA1与H3组蛋白(11~21残基)的结合能力,使组蛋白H3第9位赖氨酸(histone H3 lysine 9, H3K9)也被G9a甲基化为H3Me2K9。同时,甲基化的MTA1可募集CHD4、HDAC1/2、MBD3、RbAp46/48等组成MTA1-NuRD共抑制复合体,发挥对靶基因的转录抑制功能。而当LSD1(lysine-specific demethylase-1)对K532去甲基化后,CHD4和G9a失去了与MTA1的结合位点,从而脱离了共抑制复合体,导致NuRD的不稳定和MTA1与组蛋白H3的分离。去甲基化的MTA1可通过其N端的ELM2-SANT区和C端H3BD区识别二重组蛋白标记H3K4-AcK9(histone H3 lysine 4 and acetyl-lysine 9),并募集乙酰基转移酶p300/CBP和BPTF(bromodomain PHD finger transcription factor)组成与NuRD功能相反的NURF(nucleosome remodeling factor)复合体,激活对靶基因的转录<sup>[15]</sup>。

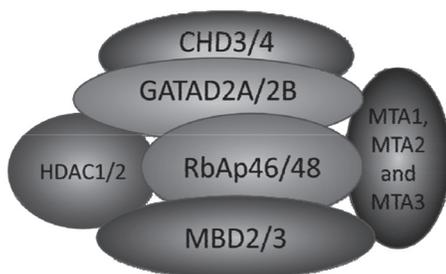


图2 NuRD复合体的组成(根据<sup>[11]</sup>修改)

## 2.2 MTA2对ER $\alpha$ 转录活性的抑制

与MTA1类似,MTA2也是ER $\alpha$ 的共抑制因子。MTA2可以与ER $\alpha$ 铰链区、AF-2区和DBD区不连续地结合,主要通过通过对组蛋白去乙酰化和对非组蛋白去乙酰化两种途径抑制ER $\alpha$ 的转录活性。首先,它可通过与ER $\alpha$ 的AF-2区结合后募集HDAC1于雌激素反应元件,对靶基因组蛋白去乙酰化而抑制靶基因的转录。其次,MTA2可以直接对ER $\alpha$ 去乙酰化而影响其活性<sup>[16]</sup>。MTA2可与ER $\alpha$ 的DBD区结合,同时募集HDAC1于ER $\alpha$ ,通过对ER $\alpha$ 自身的去乙酰化影响其构象,从而抑制其转录活性,并且ER $\alpha$ 的乙酰化程度越高,以MTA2为核心的去乙酰化酶的活性亦会随之增强。移除第115~254氨基酸残基后的MTA2仍可抑制ER $\alpha$ 的活性,但缺失第1~116氨基酸残基后MTA2却无法起到对ER $\alpha$ 的抑制作用,因此,MTA2的第1~116氨基酸残基对ER $\alpha$ 产生抑制作用是不可或缺的,但是现在还无法确定MTA2对ER $\alpha$ 的这两条抑制途径中哪一条起主要作用。DBD区具有DNA结合功能,推测该区域受去乙酰化作用后构象改变,这或许导致ER $\alpha$ 与靶基因无法结合,从而丧失其转录激活功能。对DBD区功能的影响或许是MTA2和MTA1具有的对ER $\alpha$ 转录活动抑制功能的不同所在。相比于通过对靶基因的组蛋白去乙酰化而间接抑制ER $\alpha$ 转录活性,MTA2的这种对ER $\alpha$ 自身去乙酰化或许会对其下游通路产生更广泛的影响,进而导致癌细胞不依赖雌激素增殖以及抑制细胞集落的形成等现象。

虽然,Cui等<sup>[16]</sup>阐明了MTA2与ER $\alpha$ 结合的具体过程,但仍然未解释清楚NuRD中其他成分是怎样被募集的;而Fu等<sup>[17]</sup>对TWIST(basic helix-loop-helix transcription factor twist)募集MTA2-NuRD从而抑制E-黏钙素(E-Cadherin)表达进行了研究,揭示了Mi2/NuRD复合体的形成方式。TWIST是螺旋类转录因子(basic helix-loop-helix)家族的第二类成员,它的N端可与MTA2和Mi-2 $\beta$ 结合,C端可与MTA2和RbAp46结合。MTA2位于C端的锌指区可与TWIST紧密结合,第434~561和563~668位残基也与TWIST有较弱的结合能力。同时,MTA2的锌指区也可与RbAp46紧密结合,第308~668位残基与HDAC2有较弱的结合。NuRD复合体中的其他成分与MTA2和TWIST均有紧密结合,说明MTA2与TWIST都在募集过程中发挥作用,这或许对理解ER $\alpha$ 和MTA2共同募集NuRD复合体于ERE,从而在ER $\alpha$ 信号通路中发挥作用

的过程具有重要启示<sup>[17]</sup>。

## 2.3 MTA3的表达受ER $\alpha$ 的调节

MTA3也可组成独立的NuRD复合体,与MTA1和MTA2不同的是,MTA3的表达受ER $\alpha$ 的调控。MTA3的启动子上具有数个雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)半位点和SP1(specificity protein 1)结合位点。SP1可与GC区结合,影响局部染色质构象,导致邻近的ERE的双螺旋大沟远离核小体组蛋白八聚体,使ER $\alpha$ 更易于与ERE结合,从而激活MTA3的高水平转录<sup>[18]</sup>。

近年来,对MTA家族的研究进展很快,起初认为MTA1和MTA2仅可通过NuRD复合体对ER $\alpha$ 的靶基因去乙酰化,从而实现转录抑制功能;但随着研究的不断深入,它们在ER $\alpha$ 信号通路中复杂的作用渐渐被发掘。MTA1可分别募集不同的共调控因子,参与对ER $\alpha$ 激活与抑制的双重调节;MTA2则可通过对组蛋白和非组蛋白去乙酰化而抑制ER $\alpha$ 的转录;MTA3的表达受ER $\alpha$ 的调控,ER $\alpha$ -MTA3-EMT通路对肿瘤的转移侵袭有重要影响,而该通路又可受到MTA1的调控。这3种蛋白在功能上相互配合,又各自相对独立地在ER $\alpha$ 信号通路中发挥不同的作用,对肿瘤的发展与转移意义重大。

## 3 MTA/ER $\alpha$ 信号通路与肿瘤的联系

肿瘤的转移侵袭是其致病致死的重要原因。研究表明,MTA家族在许多肿瘤细胞中高表达,并通过一些信号通路调节肿瘤的发展与转移。在一些与雌激素受体有关的肿瘤中,如乳腺癌、原发性肝癌和卵巢癌等,MTA-ER $\alpha$ 通路对肿瘤的发展具有密切的关系。

在乳腺癌的发展过程中,MTA家族的这3种蛋白的表达具有差异性,与肿瘤的分期密切相关。MTA1在癌前组织和癌组织中表达均有增加,但其在ER $\alpha$ 呈阴性的癌组织中的表达有显著提高;MTA2在癌组织中的表达相对于癌前组织中有所下降;MTA3在ER $\alpha$ 呈阳性的癌前组织中有大量表达,而在癌组织中表达不明显,在晚期癌组织中几乎检测不到MTA3的表达<sup>[19]</sup>,这提示MTA家族可能在乳腺癌发展的不同时期发挥着相对独立的作用。MTA1的表达水平与肿瘤的恶性程度呈正相关,低分化的乳腺癌组织中MTA1的表达水平明显高于中、高分化的组织,有淋巴结转移的乳腺癌中MTA1表达也比无转移的组织高<sup>[19]</sup>。受ER $\alpha$ 诱导

产生的 MTA3 在乳腺癌和卵巢癌组织上皮向间充质转化 (epithelial to mesenchymal transitions, EMT) 过程中发挥重要作用, MTA3 可募集各种共抑制因子于 Snail 的启动子形成 MTA3-NuRD 复合体, 并对其组蛋白去乙酰化, 下调其转录水平。Snail 蛋白是 EMT 过程重要的转录调控因子, 它可以抑制 E-黏钙素的转录<sup>[18]</sup>。由于 MTA1 有抑制 ER $\alpha$  转录活性的功能, MTA3 又受 ER $\alpha$  的调节, 因此, MTA1 可通过下调 MTA3 使 Snail 蛋白含量增加, 高表达的 Snail 蛋白会抑制 E-黏钙素的转录。此外, TGF- $\beta$ 1 可诱导 MTA1 的表达增加, MTA1 募集共调控因子后可激活 FosB (FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B) 的表达, FosB 则可募集 HDAC2 和 MTA1 通过去乙酰化作用抑制 E-黏钙素的转录, E-黏钙素对于维持组织的正常形态及细胞间黏附起重要作用, 它的减少将使使癌细胞易于发生脱落转移<sup>[20]</sup>。Cui 等<sup>[16]</sup> 研究表明, MTA2 的过表达也会导致乳腺癌细胞不依赖雌激素地生长, 还会抑制细胞集落的生成, 使癌细胞易于转移, 这一现象可能是由 MTA2 对 ER $\alpha$  本身去乙酰化作用导致的, 去乙

酰化的 ER $\alpha$  构象改变, 使它与配体的结合产生了影响。最近的研究表明, Rho GDI $\alpha$  (Rho guanine dissociation inhibitor) 在乳腺癌细胞中的表达减少与肿瘤的转移侵袭和对他莫昔芬抵抗现象有关, 并且这一过程与 ER $\alpha$  和 MTA2 有密切联系。Rho (Ras Homology) 是具有 GTP 结合能力的一类激酶家族, 包括 RhoA-C、Rac-1 和 Cdc42, 而 Rho GDI $\alpha$  会下调 Rho 家族 3 种蛋白和 MTA2 的表达。在 Rho GDI $\alpha$  含量减少的乳腺癌细胞中, Rho 家族的表达会增加, 它们可激活 PKA1 (protein kinase A 1), 活化的 PKA 可使 ER $\alpha$  第 305 位的丝氨酸磷酸化, 磷酸化的 ER $\alpha$  可抑制乙酰化作用, 并对他莫昔芬具有抵抗能力。Rho GDI $\alpha$  的减少还会导致 MTA2 的表达增加, MTA2 与肿瘤的转移和癌细胞对他莫昔芬的抵抗作用均密切相关<sup>[21]</sup>。MTA2 也参与 TWIST 介导的对 E-黏钙素转录抑制。TWIST 异源二聚体结合于 E-黏钙素启动子后将募集 MTA2/Mi2/NuRD, 下调癌细胞 E-黏钙素的表达<sup>[17]</sup>。MTA 家族蛋白之间在功能上联系紧密, 而又相对独立地在 ER $\alpha$  通路中发挥复杂作用, 影响着肿瘤的发生发展 (图 3)。

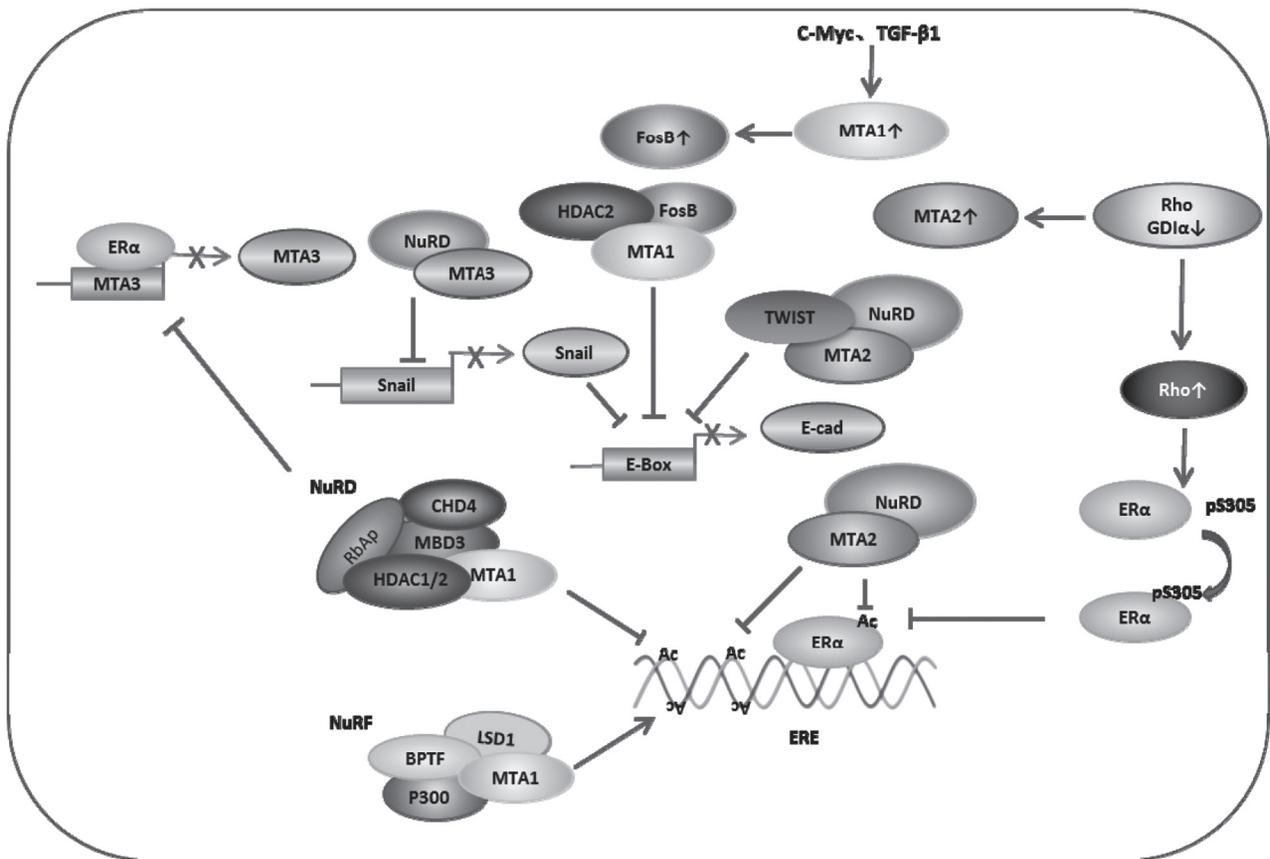


图3 MTA家族在ER $\alpha$ 信号通路中的作用(根据<sup>[15,17,20-21]</sup>绘制)

在肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中, MTA1 的过表达常与血管生成及肿瘤大小有关。研究表明, 69% (31/45) 的 HCC 中 MTA1 过表达, 95% (19/20) 的血管生成旺盛的样本中 MTA1 显著表达<sup>[22]</sup>。在较小的肿瘤中, 52.4% (10/21) 的样本中 MTA1 过表达; 而在较大的肿瘤中, 87.5% (21/24) 的样本中 MTA1 过表达。MTA2 也与 HCC 的分化程度有密切联系。免疫组织化学染色发现, 96.2% (487/506) 的 HCC 样本中检测到了 MTA2 的过表达<sup>[23]</sup>。此外, ER $\alpha$  也与 HCC 的病理过程有关。在正常肝细胞核内有较显著的 ER $\alpha$  的表达, 而随着肝细胞的癌变, 其核内的 ER $\alpha$  的表达逐渐从阳性转为阴性, 这与 MTA1 的表达正好相反。在正常肝细胞内, MTA1 通常在胞质中表达, 而在胞核内几乎不表达, 这提示 MTA1 在 HCC 中可能影响了 ER $\alpha$  的定位<sup>[22]</sup>。ER $\alpha$  是一个能激活众多靶基因表达的核受体, 其转录功能或亚细胞定位受到干扰, 都会影响到下游通路, 从而使癌细胞更具侵略性。

在卵巢癌中, MTA1 mRNA 在有转移的卵巢癌中显著过表达, 而在无转移的卵巢癌中表达不明显, 因此, MTA1 或许与卵巢癌的转移侵袭有密切关系。MTA2 的表达在恶性组织中比良性中显著, 而在良性组织和正常组织中却没有明显差别, 这提示 MTA2 可能与卵巢癌的恶性增殖有关<sup>[24]</sup>, 并且 MTA2 的表达与卵巢癌的临床分期有密切联系, 其表达水平或可作为肿瘤恶性程度的检查指标之一。Dannenmann 等<sup>[25]</sup> 研究表明, 随着卵巢癌组织 FIGO 分期的提高, MTA1 和 Snail 蛋白的表达明显提高, 而 MTA3 和 E-黏钙素的表达减少, 癌组织各期均有 ER $\alpha$  的显著表达。这与乳腺癌中的 MTA1 与 ER $\alpha$ 、MTA3 的通路相似, 即在卵巢癌中, MTA1 与 MTA3 仍分别在 ER $\alpha$  的上下游对肿瘤的转移分化产生重要影响。

#### 4 MTA家族的研究展望

近年来对 MTA 家族的研究已取得了很大的进展, 揭示了它们在转录调控方面的很多重要作用, 但仍有一些问题有待回答。比如, MTA 家族的表达并不局限于肿瘤组织, 它们在正常组织也具有广泛的表达。一些初步的研究已证实, 它们对机体正常生理过程的调节也起重要作用, 今后对其生理功能的研究也将是一个热点。此外, 目前认为 MTA1 和 MTA2 的核心功能是去乙酰化作用, 它们在执行该功能时往往与 NuRD 复合体相联系, 但 MTA1 与

MTA2 在 NuRD 中与其他共抑制因子在功能上有怎样的相互关联。MTA 家族都含有 GATA 锌指 DNA 结合区, 这表明它们很有可能具有直接结合特定 DNA 序列以实现转录调控的能力, 而这些都有待进一步探索。相信对 MTA 家族功能的全面深入研究将会对真核生物转录调控机制的探索有深远的影响。

#### [参 考 文 献]

- [1] Manavathi B, Kumar R. Metastasis tumor antigens, an emerging family of multifaceted master coregulators. *J Biol Chem*, 2007, 282(3): 1529-33
- [2] Hofer MD, Tapia C, Browne TJ, et al. Comprehensive analysis of the expression of the metastasis-associated gene 1 in human neoplastic tissue. *Arch Pathol Lab Med*, 2006, 130(7): 989-96
- [3] Ramirez J, Hagman J. The Mi-2/NuRD complex: a critical epigenetic regulator of hematopoietic development, differentiation and cancer. *Epigenetics*, 2009, 4(8): 532-6
- [4] Lavelle C, Praly E, Bensimon D, et al. Nucleosome-remodelling machines and other molecular motors observed at the single-molecule level. *FEBS J*, 2011, 278(19): 3596-607
- [5] Toh Y, Nicolson GL. The role of the MTA family and their encoded proteins in human cancers: molecular functions and clinical implications. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(3): 215-27
- [6] Wu M, Wang L, Li Q, et al. The MTA family proteins as novel histone H3 binding proteins. *Cell Biosci*, 2013, 3(1): 1
- [7] Simpson A, Uitto J, Rodeck U, et al. Differential expression and subcellular distribution of the mouse metastasis-associated proteins Mta1 and Mta3. *Gene*, 2001, 273(1): 29-39
- [8] Kumar R, Zakharov MN, Khan SH, et al. The dynamic structure of the estrogen receptor. *J Amino Acids*, 2011, 2011: 812540
- [9] Varlakhanova N, Snyder C, Jose S, et al. Estrogen receptors recruit SMRT and N-CoR corepressors through newly recognized contacts between the corepressor N terminus and the receptor DNA binding domain. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(6): 1434-45
- [10] Yap KL, Zhou MM. Keeping it in the family: diverse histone recognition by conserved structural folds. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2010, 45(6): 488-505
- [11] Musselman CA, Ramirez J, Sims JK, et al. Bivalent recognition of nucleosomes by the tandem PHD fingers of the CHD4 ATPase is required for CHD4-mediated repression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(3): 787-92
- [12] Lai AY, Wade PA. Cancer biology and NuRD: a multifaceted chromatin remodelling complex. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(8): 588-96
- [13] Talukder AH, Li DQ, Manavathi B, et al. Serine 28

- phosphorylation of NRIF3 confers its co-activator function for estrogen receptor- $\alpha$  transactivation. *Oncogene*, 2008, 27(39): 5233-42
- [14] Lasek AW, Gesch J, Giorgetti F, et al. Alk is a transcriptional target of LMO4 and ER $\alpha$  that promotes cocaine sensitization and reward. *J Neurosci*, 2011, 31(40): 14134-41
- [15] Nair SS, Li DQ, Kumar R. A core chromatin remodeling factor instructs global chromatin signaling through multivalent reading of nucleosome codes. *Mol Cell*, 2013, 49(4): 704-18
- [16] Cui Y, Niu A, Pestell R, et al. Metastasis-associated protein 2 is a repressor of estrogen receptor alpha whose overexpression leads to estrogen-independent growth of human breast cancer cells. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(9): 2020-35
- [17] Fu J, Qin L, He T, et al. The TWIST/Mi2/NuRD protein complex and its essential role in cancer metastasis. *Cell Res*, 2011, 21(2): 275-89
- [18] Fujita N, Jaye DL, Kajita M, et al. MTA3, a Mi-2/NuRD complex subunit, regulates an invasive growth pathway in breast cancer. *Cell*, 2003, 113(2): 207-19
- [19] Zhang H, Stephens LC, Kumar R. Metastasis tumor antigen family proteins during breast cancer progression and metastasis in a reliable mouse model for human breast cancer. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(5): 1479-86
- [20] Pakala SB, Singh K, Reddy SD, et al. TGF- $\beta$ 1 signaling targets metastasis-associated protein 1, a new effector in epithelial cells. *Oncogene*, 2011, 30(19): 2230-41
- [21] Barone I, Brusco L, Gu G, et al. Loss of Rho GDI $\alpha$  and resistance to tamoxifen via effects on estrogen receptor alpha. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(7): 538-52
- [22] Moon WS, Chang K, Tarnawski AS. Overexpression of metastatic tumor antigen 1 in hepatocellular carcinoma: Relationship to vascular invasion and estrogen receptor- $\alpha$ . *Hum Pathol*, 2004, 35(4): 424-9
- [23] Lee H, Ryu SH, Hong SS, et al. Overexpression of metastasis-associated protein 2 is associated with hepatocellular carcinoma size and differentiation. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(8): 1445-50
- [24] Ji Y, Zhang P, Lu Y, et al. Expression of MTA2 gene in ovarian epithelial cancer and its clinical implication. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2006, 26(3): 359-62
- [25] Dannenmann C, Shabani N, Friese K, et al. The metastasis-associated gene MTA1 is upregulated in advanced ovarian cancer, represses ER $\beta$ , and enhances expression of oncogenic cytokine GRO. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(9): 1460-7