

# 转录辅激活子 p300/CBP 的结构、功能及其在白细胞介素基因表达调控中的作用

邵阳光 张国平 陆军\* 黄百渠

(东北师范大学遗传与细胞研究所, 长春 130024. \* 联系人, E-mail: [luj809@nenu.edu.cn](mailto:luj809@nenu.edu.cn))

**摘要** p300/CBP(CREB binding protein, CBP)是多功能的转录辅激活子,它们参与细胞周期调控、细胞分化和细胞凋亡等多种生理过程. p300/CBP 具有乙酰转移酶活性,能通过乙酰化组蛋白和非组蛋白的方式参与基因的转录调控. 同时,它们能在转录因子和基本转录复合物之间起到桥梁作用,而且也能整合多种转录辅因子提供支架. p300/CBP 是肿瘤抑制子,在多种癌症中,都发现了 *p300/Cbp* 基因的突变或易位. 另外,在多种神经退行性疾病中, p300/CBP 的功能受到抑制可能是引起细胞毒性的根本原因. 现已证明 p300/CBP 参与多种白细胞介素基因的表达调控. 结合我们的研究结果,本文对 p300/CBP 的结构、功能及其在白细胞介素基因表达调控中的作用进行评述.

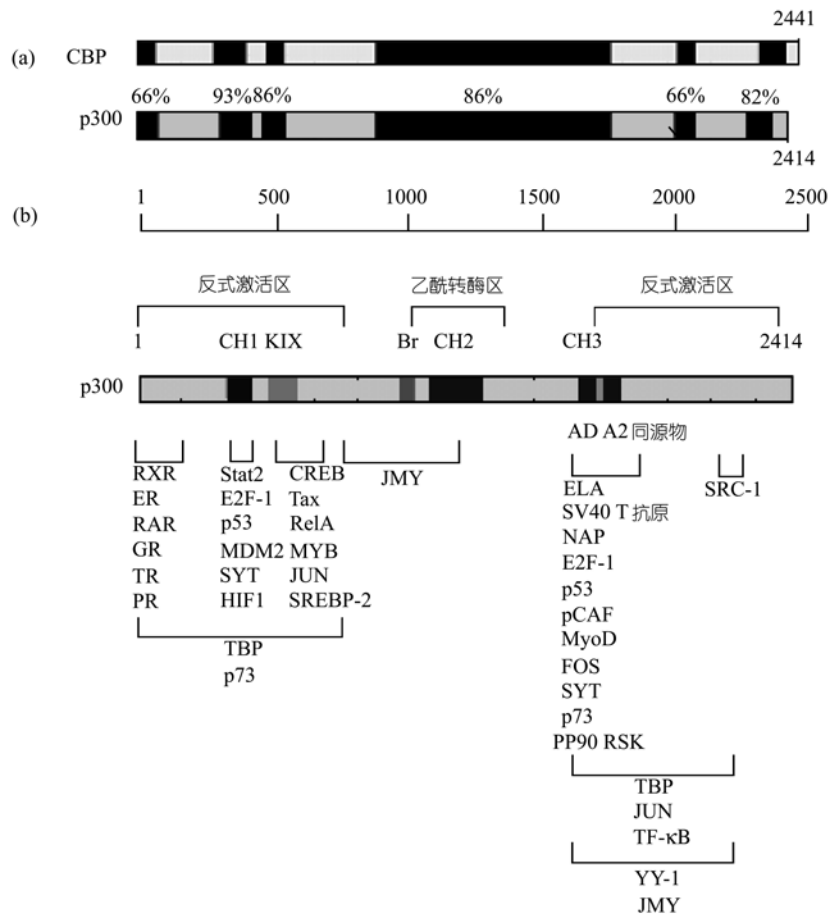
**关键词** p300/CBP 转录调控 转录辅激活子 癌症 白细胞介素

p300 和 CBP 是广泛表达的通用转录辅激活子(coactivators),由于参与不同生理过程中的多种转录因子的转录调控,因而备受关注. 1993 年,Chrivia 等人<sup>[1]</sup>发现了一种能与磷酸化的 CREB(cAMP-response-element-binding protein)相互作用的蛋白质,并将其命名为 CBP(CREB binding protein, CBP). p300 则是一种能与腺病毒癌蛋白 E1A 相互作用的蛋白质,因其分子量为 300 kD,被命名为 p300<sup>[2]</sup>. 研究表明, p300 和 CBP 的同源性很高,在哺乳动物中高度保守. 目前已经在果蝇、线虫甚至拟南芥中发现了 p300 和 CBP 的同源物,但在原核生物和酵母中还未发现. 虽然 p300 和 CBP 是由不同基因编码的,但是在结构和功能上都非常相似. 实际上 p300 和 CBP 属于同一个蛋白质家族,所以常将它们写成 p300/CBP. 这个家族除了 p300/CBP 之外还包括其他蛋白,如 p270 和 p400 等.

p300/CBP 的功能多种多样,在细胞周期调控、细胞分化和细胞凋亡等多种生理过程中发挥着重要作用. 在 p300/CBP 与癌症的关系上,有许多证据支持 p300/CBP 是肿瘤抑制子<sup>[3]</sup>. 另外,人们也认识到了 p300/CBP 与神经退行性疾病有关. 值得注意的是,有大量证据表明 p300/CBP 参与白细胞介素基因的表达调控. 本文将根据我们的研究结果,对 p300/CBP 的结构、功能及其在白细胞介素基因表达调控中的作用加以评述.

## 1 p300/CBP 的结构

人 CBP 蛋白含有 2441 个氨基酸残基,而它的同源物 p300 含有 2414 个. 总的来讲,在氨基酸水平上,2 种蛋白有 61% 相同,72% 相似,表明 *Cbp* 和 *p300* 基因是从同一祖先通过基因复制派生而来. 人 *Cbp* 基因定位于染色体区 16 p13.3,这一区域与 22 号染色体上 *p300* 定位的 22q13 区有高度同源性. p300/CBP 包含几个保守的结构域: ( ) 溴区(bromodomain),长约 110 个氨基酸,能特异地结合乙酰化的赖氨酸,有助于 p300/CBP 以依赖于乙酰化的方式与组蛋白 N-端尾部结合. p300/CBP 的溴区是组蛋白乙酰化和体外染色质模板上转录激活所必需的. 通过溴区, p300/CBP 不仅能结合核小体中乙酰化的组蛋白,而且也能结合乙酰化的转录因子,如 MyoD<sup>[4]</sup>. ( ) 3 个富含半胱氨酸/组氨酸的区域(CH1-CH3, 图 1). ( ) KIX 区,转录因子 CREB 结合在这个区,同时 CREB 又作为其他几种转录因子的锚定位点. ( ) ADA2 同源区,与酵母转录辅激活子 Ada2p 非常相似. CH1, CH3 和 KIX 区在介导蛋白质间的相互作用中发挥着重要作用,许多细胞和病毒蛋白都结合在这些区域. p300/CBP 的 N-和 C-端都有反式激活区,可激活转录. 其中 C-端富含谷氨酰胺,能结合其他辅激活子,特别是那些参与核激素受体信号通路的辅激活子. 组蛋白乙酰转移酶(HAT)区位于蛋白的中心区域,这种组织方式可以允许 p300/CBP 为多组分的转录辅因子复

图 1 p300/CBP 的结构<sup>[5]</sup>

(a) p300/CBP 氨基酸同源性比较. 黑色区域表示同源性较高的区域, 百分数表示在这些区域中 p300 和 CBP 之间相同氨基酸残基的比例. (b) p300 的功能区及其相互作用成分. 包括 CH1, CH2, CH3, KIX, 溴区(Br)和 ADA2 同源区. 与 p300/CBP 的 N-端和 C-端反式激活区相互作用的蛋白标注在下面

合物的组装提供支架.

## 2 p300/CBP 的作用机制

大量的实验结果表明, p300/CBP 是具有多种功能的蛋白质, 在转录调控的过程中相当于通用转录整合子(transcriptional integrators). 目前的证据表明它们可以通过多种机制进行转录调控(图 2).

### 2.1 转录因子和基本转录复合物之间的桥梁

RNA 聚合酶 参与的转录起始需要特异的转录因子和基本转录复合物. p300/CBP 既能与多种转录因子相互作用, 又可以与基本转录复合物的成分(如 TF B, TBP)相结合, 而且还可以通过 RNA 解旋酶 A 与 RNA 聚合酶 相互作用<sup>[6]</sup>, 推测 p300/CBP 可以作为连接转录因子和基本转录复合物之间的蛋白质桥(图 2(a)). 这种机制提示我们 p300/CBP 在某些启动子

处是以剂量依赖的方式起作用的.

### 2.2 多蛋白复合物装配的支架

超过 2400 个氨基酸残基组成的 p300/CBP 是一个巨大个体, 可以形成许多不同的表面结合区, 这样 p300/CBP 在同一时间可以与多种蛋白结合. 通过为转录辅因子(transcription cofactors)的装配提供支架(图 2(b)), p300/CBP 能提高转录环境中这些因子的相对浓度, 使蛋白质-蛋白质及蛋白质-DNA 间的相互作用变得更为容易. 另外, 以 p300/CBP 为支架形成的多蛋白复合物中常常包括非 DNA 结合蛋白, 如 pCAF, SRC-1 或 pCIP/ACTR/AIB1<sup>[5]</sup>, 它们也有组蛋白乙酰转移酶活性, 因此这样的多蛋白复合物调控染色质结构的能力较强. 支架作用的一个例子是在人干扰素  $\beta$  基因 (*Ifn  $\beta$* ) 转录调控的过程中, p300/CBP

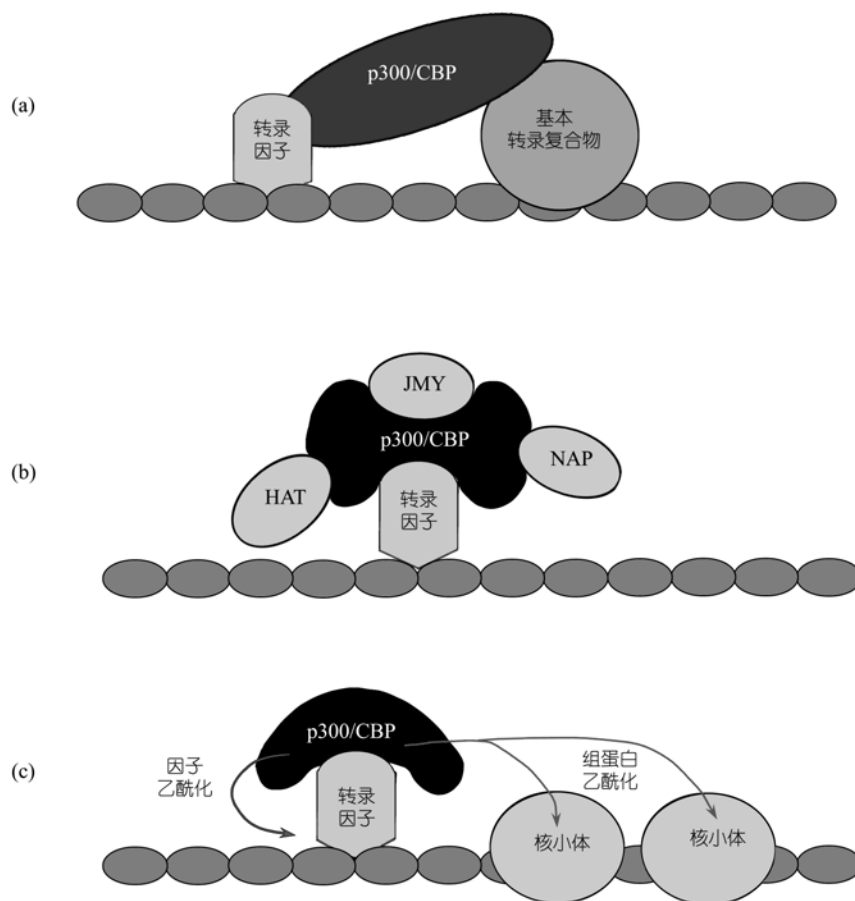


图2 p300/CBP参与转录激活的机制

(a) 在桥模型中, p300/CBP 作为连接转录因子和基本转录复合物的蛋白质桥。(b) 在支架模型中, p300/CBP 为整合转录辅因子复合物提供一个支架。其中 HAT(一种具有乙酰转移酶活性的辅因子)、JMY 和 NAP 是可能的组分。(c) 在 HAT 模型中, p300/CBP 通过乙酰化修饰转录因子和染色质, 使转录易于发生

以及几种转录因子如 ATF2/Jun, NF- $\kappa$ B, 干扰素调控因子 1 和构筑蛋白(architectural proteins)形成增强子小体(enhancesome), 这些因子的协同作用是 *Ifn $\beta$*  增强子小体进行转录激活所必需的<sup>[7]</sup>。

### 2.3 乙酰化组蛋白和非组蛋白

p300/CBP 作为组蛋白乙酰转移酶(histone acetyltransferase, HAT), 能乙酰化 4 种核心组蛋白(图 2(c))。它们催化乙酰辅酶 A 中的乙酰基转移到组蛋白 N-端赖氨酸残基的 $\epsilon$ -氨基上, 中和了它上面的正电荷, 增强了疏水性, 削弱了 DNA 与组蛋白之间以及 2 个核小体之间的相互作用, 从而破坏高度有序的染色质结构, 使转录因子易于与 DNA 结合, 使 RNA 聚合酶能顺利通过核小体阵列(arrays), 从而促进转录。

p300/CBP 也能乙酰化包括转录因子在内的非组

蛋白, 即具有因子乙酰转移酶(factor acetyltransferase, FAT)活性(图 2(c))。转录因子的乙酰化能在不同水平上改变它们自身的活性, 如 DNA 结合能力, 转录活性, 与其他蛋白的相互作用, 核运输和蛋白质代谢等。目前已知可以被 p300/CBP 乙酰化的转录因子有 HIV Tat, c-Jun, c-Myb, p53, GATA-1 及 EKLf 等<sup>[8]</sup>。基本转录复合物的某些组分也可以被乙酰化, 如 TF E, TF F 和 TAF( )<sup>68</sup>。这些因子的乙酰化增强了它们与 DNA 的结合能力, 从而增强了基因活性<sup>[9]</sup>。

### 3 p300/CBP 在细胞增殖、分化和凋亡中的作用

p300/CBP 和细胞周期调控之间存在着直接的联系。Rb 蛋白家族成员 pRb 是研究得最透彻的肿瘤抑制子之一。它能够与许多细胞周期相关蛋白结合而

阻止细胞周期进程。腺病毒癌蛋白E1A能通过结合并抑制pRb的功能而促进细胞进入S期,从而促进病毒基因组的复制。有研究表明,在原代啮齿类动物细胞中,不能结合pRb但能结合p300/CBP的E1A突变体能激活G<sub>1</sub>期基因表达,并使细胞进入S期<sup>[10]</sup>。此外,p300/CBP能诱导p21基因的表达,而p21是Cdk的抑制子<sup>[11]</sup>。虽然上述证据表明p300/CBP是细胞周期的负调控子,但是目前还不清楚p300/CBP在细胞周期调控方面的确切作用。另外,体外研究发现p300是CyclinB/Cdc2和CyclinE/Cdk2复合物的底物<sup>[12,13]</sup>。Ait-Si-Ali等人<sup>[14]</sup>也报道过CyclinE/Cdk2能磷酸化CBP。p300/CBP的磷酸化水平是以依赖于细胞周期的方式改变的,在有丝分裂过程中,p300/CBP处于高磷酸化状态<sup>[10]</sup>。但是磷酸化是怎样影响p300/CBP功能的以及p300/CBP被磷酸化的生理学意义目前还不清楚。

p300/CBP是腺病毒癌蛋白E1A的靶蛋白,这一事实本身就说明p300/CBP在细胞周期调控中起重要作用。研究表明,E1A-p300复合物可以促进细胞增殖,而不能结合p300的E1A突变体在细胞转化方面有缺陷<sup>[15]</sup>。此外,p300/CBP-P/CAF蛋白复合物可以阻止细胞周期进程,而E1A能结合到p300的C-端,所以抑制了p300与P/CAF的作用,因此过表达E1A能使细胞进入S期<sup>[16]</sup>。有关p300/CBP的另一个重要问题就是它们的HAT活性在细胞周期进程中是否受到调控。有证据表明,在G<sub>1</sub>/S转换时,p300/CBP的HAT活性达到最高值。另外,CyclinE/Cdk2复合物将p300/CBP磷酸化后能增强它们的HAT活性,E1A也能激活它们的HAT活性<sup>[11]</sup>,说明p300/CBP的HAT活性参与了细胞周期进程。病毒癌蛋白模拟生理信号激活了p300/CBP的HAT活性。然而,相反的证据表明在体外实验中E1A抑制p300/CBP和P/CAF的HAT活性<sup>[17]</sup>。因此p300/CBP的HAT活性在细胞周期进程中受到怎样的调控还有待于进一步的研究。

有研究表明,p300/CBP能参与调控造血细胞的分化和增殖以及非造血组织的分化。许多造血系统特异的转录因子都与p300/CBP相互作用<sup>[6]</sup>,这些因子包括GATA-1、c-Myb、E2A、NF-E2、EKLF、C/EBP、Ets和AML-1等。GATA-1是红系和巨核系细胞分化所必需的。在体外和体内实验中都发现GATA-1可以与CBP相互作用,在瞬时转染实验中,CBP能显著增强GATA-1的转录激活能力<sup>[18]</sup>。另有报道表明,CBP

能乙酰化GATA-1的DNA结合区附近的残基<sup>[11]</sup>,但是乙酰化是怎样影响GATA-1功能的还存在争议。值得注意的是,虽然c-Myb也与CBP相互作用,但c-Myb与GATA-1的作用相反,它能阻止红系细胞的分化<sup>[6]</sup>。这可能是由于诱导分化的因子和那些刺激增殖的因子在细胞成熟的过程中竞争CBP,这种竞争依赖于它们的表达水平或细胞内信号。除GATA-1外,EKLF也参与红系细胞的分化并以依赖p300/CBP的方式激活 $\beta$ -珠蛋白基因表达<sup>[19]</sup>。另外,p300/CBP在多种肌细胞分化通路中发挥着重要作用<sup>[11]</sup>。p300/CBP能与MyoD、成肌素(myogenin)和MEF2相互作用,参与骨骼肌、心肌和平滑肌的分化。p300/CBP也与转录因子E2A相互作用,从而参与B淋巴细胞分化<sup>[20]</sup>。另有报道表明,p300/CBP在黑色素细胞、神经细胞和角质细胞的分化过程中起作用<sup>[21~23]</sup>。

此外,p300/CBP可参与细胞凋亡的调控。p53是在细胞凋亡中起重要作用的蛋白,它可以通过2种途径引发细胞凋亡,一是增加原凋亡基因的表达水平,如*bax*;二是反式抑制抗凋亡基因的表达<sup>[3]</sup>。而p300可以参与p53调控的转录激活和抑制。此外,p300、p53和MDM2能形成一个三元复合物来调控p53的稳定性,从而使细胞停滞在G<sub>1</sub>期或导致细胞凋亡<sup>[24]</sup>。最近的研究表明,在p53信号通路中,p300/CBP不仅修饰p53,而且还通过乙酰化使MDM2失活,最终达到引发细胞凋亡的目的<sup>[25]</sup>。

#### 4 p300/CBP与癌症

在许多类型的癌症中,*p300/Cbp*基因的结构发生了改变,包括缺失、易位和点突变,这证明p300/CBP与癌症发生有密切关系。*Cbp*的突变首先是在Rubinstein-Taybi综合征(RTS)中发现的。RTS是一种常染色体显性疾病,患者智力迟钝,骨骼异常并易患癌症<sup>[26]</sup>。大多数RTS病人是*Cbp*突变的杂合体,表明完整的*Cbp*基因对于正常发育来说是至关重要的。*Cbp*<sup>+/-</sup>鼠表现出与RTS病人类似的骨骼异常,它们在造血系统的分化上有缺陷,随着年龄的增长而导致白血病<sup>[8]</sup>。虽然在*p300*<sup>+/-</sup>鼠中未发现肿瘤发生率增高的现象,但是已经在胃癌、结肠癌、胰腺癌和乳腺癌中观察到了体细胞中p300的双等位基因突变<sup>[27]</sup>。

在白血病中已观察到多种涉及*p300/Cbp*基因的染色体易位现象<sup>[28]</sup>。与RTS不同的是,这些易位事件是通过获得功能性突变(gain-of-function mutation)而

导致生长控制异常的。首例报道是在急性骨髓白血病(AML)中发生的 *Cbp* 基因易位, 产生的 MOZ-CBP 融合蛋白含有 2 个 HAT 区, 导致不适宜的染色质改构<sup>[28]</sup>。另外, MORF-CBP 融合蛋白在结构上与 MOZ-CBP 相似, 因此产生同样的疾病表型<sup>[29]</sup>。在治疗相关的白血病或脊髓发育不良病人中, 经常发现 MLL (mixed lineage leukemia)-CBP 融合蛋白, 导致异常的组蛋白乙酰化<sup>[30]</sup>。与 *Cbp* 相比, *p300* 基因不易受染色体易位的影响。因此 *p300* 易位的例子较少。已发现的有 MLL-*p300* 融合和 MOZ-*p300* 融合, 它们表现出与相应的 CBP 融合蛋白类似的表型<sup>[31,32]</sup>。这些融合蛋白的重要分子缺陷是 *p300*/CBP 活性的调节异常, 因此以抑制 HAT 活性调节异常为目标将为治疗这类白血病提供新途径。

## 5 *p300*/CBP 与神经退行性疾病

至少 9 种主要的遗传性神经退行性疾病, 亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease)、齿状核苍白球萎缩(dentatorubral pallidoluysian atrophy)、后脑肌肉萎缩和 1, 2, 3, 6, 7, 12 型脊椎小脑共济失调(spinocerebellar ataxia)都是由相同的分子机制引起的, 即多聚谷氨酰胺(polyQ)编码序列 CAG 的扩增。这些疾病的微观特征是神经元中内含物的形成, 这些内含物由疾病特异性蛋白和其他含有 polyQ 的蛋白聚合而成<sup>[28]</sup>。内含物的形成与最终细胞死亡的关系还处于研究之中。近来有证据表明, polyQ 蛋白 ataxin-3 能与 *p300*/CBP 及其相关因子相互作用, 抑制这些辅激活子参与的转录激活<sup>[33]</sup>。*p300*/CBP 是多种转录因子的辅激活子, 因此抑制它们的活性对相关神经元有很大的影响。另外, 亨廷顿蛋白中扩增的 polyQ 重复序列能更有效地结合 CBP 的 HAT 区, 抑制 *p300*/CBP 和 P/CAF 的 HAT 活性。有研究表明, 亨廷顿蛋白的表达降低了体内的组蛋白乙酰化水平。通过组蛋白去乙酰化酶抑制剂来提高组蛋白乙酰化水平能阻止果蝇模型中的神经退行性疾病<sup>[28]</sup>。因此我们可以设想用组蛋白去乙酰化酶抑制剂来治疗这些疾病。此外, 能增加 *p300*/CBP 残余 HAT 活性的药物也可能是一种选择, 但是这些药物还有待于开发。

## 6 *p300*/CBP 在白细胞介素基因表达调控中的作用

白细胞介素(interleukin, IL)是在免疫细胞的成熟、活化、增殖和免疫调节等一系列过程中发挥着重

要作用的细胞因子。此外, 它们还参与机体的多种生理及病理反应。目前有许多研究发现, 白细胞介素能激活某些相关基因的表达, 而 *p300*/CBP 能作为转录辅激活子参与这些基因的转录调控, 但是关于 *p300*/CBP 参与白细胞介素自身基因表达调控的研究并不多。前人已经证明了 *p300*/CBP 作为转录辅激活子, 能被相应的转录因子所招募, 从而促进 *IL-2*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-13* 和 *IL-16* 的表达<sup>[34-39]</sup>。最近, 我们分析了 *p300*/CBP 在 *IL-5*, *IL-12* 和 *IL-18* 基因表达调控中的作用。

*IL-5* 是调节嗜酸性粒细胞生成、分化、成熟和活化的重要细胞因子, 在过敏性哮喘等过敏性疾病的发生过程中起着关键的作用, 阐明 *IL-5* 基因表达调控的机制对治疗此类疾病至关重要。瞬时转染和荧光素酶活性测定实验表明, E1A 蛋白能在两种条件下抑制 *IL-5* 基因启动子活性, 一种是 PMA/离子霉素刺激, 另一种是转录因子 C/EBP $\beta$  的参与, 而突变体 E1A $\Delta$ 2-36 蛋白不能抑制 *IL-5* 基因启动子活性, 因为它不能与 *p300*/CBP 结合<sup>[40,41]</sup>。另外, *p300*/CBP 和转录因子 C/EBP $\beta$ , NF-AT 和 c-Fos 能协同地激活 *IL-5* 基因启动子, 而且 *p300*/CBP 的 HAT 活性在 *IL-5* 基因表达调控的过程中是必需的。RT-PCR 结果表明, *p300* 的异位表达增加了内源 *IL-5* mRNA 的表达。这些结果揭示, 组蛋白乙酰转移酶 *p300*/CBP 参与 *IL-5* 基因启动子活性的调控, 此过程需要 *p300*/CBP 的 HAT 活性<sup>[40,41]</sup>。而且, 我们的研究结果还表明, 在 *p300*/CBP 激活 *IL-5* 基因启动子的过程中, *p300*/CBP 不仅能乙酰化 *IL-5* 基因启动子处的组蛋白, 而且能乙酰化转录因子 C/EBP $\beta$ , 发挥其因子乙酰转移酶的活性(结果未显示)。因此我们推测一个简单的模型, 转录因子 C/EBP $\beta$ , c-Fos 和 NF-AT 与 *IL-5* 基因启动子结合, 并招募 *p300*/CBP 蛋白到 *IL-5* 基因启动子处, 转录辅激活子 *p300*/CBP 的 HAT 活性使 *IL-5* 基因启动子处的组蛋白乙酰化, 导致局部的核小体结构的松散, 有利于基本转录复合物的结合, 从而促进 *IL-5* 基因启动子的活性。

*IL-12* 是目前所发现的细胞因子中, 对人体内免疫活性细胞起诱导和调节作用最强的一种细胞因子, 可治疗恶性肿瘤、艾滋病、结核病、血吸虫病等疾病, 因此有必要阐明 *IL-12* 的表达调控机制。*IL-12* 是一种异源二聚体, 2 个亚单位的分子量分别为 35 和 40 kD, 其中生物活性因子是 *IL-12*p40 亚单位。最近, 我们分

析了 p300 在 *IL-12p40* 基因表达调控中的作用. RT-PCR和共转染实验结果表明, p300 能增强 293T 细胞内源 *IL-12 p40*mRNA 的丰度和 *IL-12 p40* 启动子的活性. p300 的乙酰转移酶活性在此过程中是必不可少的, 因为 HAT 区缺失突变的 p300 没有这种增强作用. 另外, p300 能增强转录因子 c-Rel 对 *IL-12 p40* 启动子的激活作用. 这些结果表明, p300 参与了 *IL-12 p40* 基因的转录调控<sup>[42]</sup>. 在真核细胞中, 对核心组蛋白 N-端尾部的乙酰化修饰存在着动态平衡. 这种平衡是由组蛋白乙酰转移酶(HATs)和组蛋白去乙酰化酶(HDACs)共同作用完成的. HDAC1 是组蛋白去乙酰化酶第一家族的成员之一. 共转染实验结果表明, HDAC1 能抑制转录因子 C/EBP $\beta$  介导的 *IL-12 p40* 基因启动子的活性, 而 p300 能逆转这种抑制作用. 染色质免疫沉淀(ChIP)的结果表明, p300 能增强 *IL-12 p40* 启动子处组蛋白 H3 的乙酰化水平. 免疫共沉淀(CoIP)及 Western blot 分析结果表明, p300 能与 C/EBP $\beta$  相互作用并且增强 C/EBP $\beta$  的乙酰化水平(结果未显示).

*IL-18*, 又称干扰素  $\gamma$  诱导因子(IGIF), 是一种多功能的细胞因子. 它能诱导 INF- $\gamma$  的产生, 刺激 Th1 细胞的增殖, 增强 Fas-FasL 介导的和 NK 细胞的毒作用, 而且对肿瘤具有抑制作用. 此外, *IL-18* 在炎症反应和先天性免疫反应以及获得性免疫应答中起着重要作用. 因此阐明 *IL-18* 基因表达调控机制将有助于

治疗 *IL-18* 相关疾病. *IL-18* 基因的表达受 *p1* 和 *p2* 两个启动子调控. 我们的实验结果证明, p300 对内源 *IL-18*mRNA 合成有增强作用并能提高外源 *IL-18p1* 启动子活性, 而组蛋白去乙酰化酶 HDAC3 则对此启动子有抑制作用. p300 的组蛋白乙酰转移酶活性对于增强 *IL-18p1* 启动子活性是必需的. 另外, p300 能提高转录因子 c-Fos 介导的 *IL-18p1* 启动子活性, 而 HDAC3 能拮抗 p300 与 c-Fos 的这种协同作用<sup>[43]</sup>. 以上结果揭示, p300 和 HDAC3 参与了 *IL-18p1* 启动子活性的调控, 但是对于 *IL-18* 基因表达调控的确切机制还有待于进一步的研究.

对于表 1 中列出的白细胞介素基因(表 1), p300/CBP 都是通过与相应的转录因子相互作用, 从而参与它们的表达调控. 不同之处是在调控 *IL-4*, *IL-5*, *IL-6*, *IL-12*, *IL-13* 和 *IL-18* 基因表达的过程中, p300/CBP 的组蛋白乙酰转移酶(HAT)活性都是必需的, 而 *IL-2* 是不需要 p300/CBP 的 HAT 活性的, *IL-8* 和 *IL-16* 是否需要还未见报道. *IL-18* 基因的表达调控机制涉及到了可逆的组蛋白乙酰化/去乙酰化修饰的参与, 在其余的基因中, *IL-2*, *IL-4*, *IL-6* 和 *IL-8* 涉及到了具体是哪个组蛋白去乙酰化酶(HDAC)参与了它们的转录调控, 而对于 *IL-5*, *IL-12*, *IL-13* 和 *IL-16*, 去乙酰化酶在它们的表达调控中的作用还有待于深入的研究.

表 1 p300/CBP 在白细胞介素基因表达调控中的作用<sup>a)</sup>

| 相关基因         | 作用结果 | 与 p300/CBP 相互作用的转录因子                        | 其他相关因子                                        | 与 p300/CBP 相互作用的结构域                                                            | 是否需要 p300/CBP 的 HAT 活性 | 参考文献     |
|--------------|------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------|
| <i>IL-2</i>  | 上调   | NF-ATc                                      | HDAC6                                         | NF-ATc 的 TAD-A 区与 p300/CBP 相互作用                                                | 否                      | 34,44    |
| <i>IL-4</i>  | 上调   | NF-AT<br>C TA                               | HDAC1, HDAC2 和<br>HDAC3                       | C TA 的酸区和 GTP 区分别与 p300/CBP 的 CH3 区和 N-端作用, p300/CBP 与 C TA 和 NF-AT 相互作用的区域相同. | 是                      | 35,38,45 |
| <i>IL-5</i>  | 上调   | C/EBP、NF-AT<br>和 AP-1/c-Fos                 | —                                             | —                                                                              | 是                      | 40,41    |
| <i>IL-6</i>  | 上调   | NF- $\kappa$ B/p65, AP-1,<br>C/EBP 和 CREB   | HDAC1 和 RBP-J $\kappa$                        | —                                                                              | 是                      | 36       |
| <i>IL-8</i>  | 上调   | NF- $\kappa$ B/p65,<br>AP-1 和 C/EBP $\beta$ | HPV-16 E6, E7, SRC-1,<br>P/CAF, HDAC1 和 HDAC2 | HPV-16 E6 和 NF- $\kappa$ B/p65 都与 CBP 的 N-端结合, E6 和 SRC-1 都与 CBP 的 C-端结合.      | —                      | 37,46,47 |
| <i>IL-12</i> | 上调   | NF- $\kappa$ B/c-Rel                        | —                                             | —                                                                              | 是                      | 42       |
| <i>IL-13</i> | 上调   | GATA3                                       | —                                             | —                                                                              | 是                      | 38       |
| <i>IL-16</i> | 上调   | GABP $\alpha$                               | GABP $\beta$                                  | GABP $\alpha$ 与 p300 的 C-端结合                                                   | —                      | 39       |
| <i>IL-18</i> | 上调   | c-Fos                                       | HDAC3                                         | —                                                                              | 是                      | 43       |

a) “—”表示未见报道

值得注意的是, p300/CBP 参与了多种白细胞介素基因的表达调控, 但是由于不同的白细胞介素具有不同的功能, 因此要评价 p300/CBP 在包括白细胞介素在内的细胞因子网络中的作用, 还有待于进一步深入的研究。

## 7 结论与展望

p300/CBP 是多功能的转录辅激活子, 在许多生理过程中起作用, 涉及到信号转导、发育、癌症发生、细胞凋亡和免疫等。近几年对 p300/CBP 结构和功能的研究已取得了突破性的进展, 但许多细节仍尚待深入。将来有关 p300/CBP 的研究可能会集中在以下几个方面: ( ) 研究条件性敲除 *p300* 和/或 *Cbp* 基因的小鼠的传代, 这将有助于阐明 p300/CBP 在特定组织中和妊娠后期中的作用, 而组成型 *p300* 或 *Cbp* 基因敲除鼠是致死的; ( ) 鉴定 p300/CBP 调控的相关下游靶基因, 扣除杂交和微阵列技术可能是有效的办法; ( ) p300/CBP 新功能的阐明以及发展治疗 p300/CBP 相关疾病的新方法。

致谢 本工作为国家重点基础研究发展规划(批准号: G1999053902)和国家自然科学基金(批准号: 30370316)资助项目。

## 参 考 文 献

- Chrivia J C, Kwok R P, Lamb N, et al. Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear protein CBP. *Nature*, 1993, 365: 855~859[DOI]
- Eckner R, Ewen M E, Newsome D, et al. Molecular cloning and functional analysis of the adenovirus E1A-associated 300-kD protein (p300) reveals a protein with properties of a transcriptional adaptor. *Genes Dev*, 1994, 8: 869~884
- Giordano A, Avantaggiati L M. p300 and CBP: Partners for life and death. *J Cell Physiol*, 1999, 181: 218~230[DOI]
- Polesskaya A, Naguibneva I, Duquet A, et al. Interaction between acetylated MyoD and the bromodomain of CBP and/or p300. *Mol Cell Biol*, 2001, 21: 5312~5320[DOI]
- Chan M H, La Thangue B N. p300/CBP proteins: HATs for transcriptional bridges and scaffolds. *J Cell Sci*, 2001, 114: 2363~2373
- Blobel G A. CBP/p300: Molecular integrators of hematopoietic transcription. *Blood*, 2000, 95(3): 745~755
- Munshi N, Merika M, Yie J, et al. Acetylation of HMG (Y) by CBP turns off IFN $\beta$  expression by disrupting the enhanceosome. *Mol Cell*, 1998, 2: 457~467[DOI]
- Sterner E D, Berger L S. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiol Mol Biol*, 2000, 64: 435~459[DOI]
- Muth V, Nadaud S, Grummt I, et al. Acetylation of TAF( )68, a subunit of TIF-IB/SL1, activates RNA polymerase transcription. *EMBO J*, 2001, 20: 1353~1362
- Giles R H, Peters D J, Breuning M H. Conjunction dysfunction: CBP/p300 in human disease. *Trends Genet*, 1998, 14(5): 178~183
- Goodman R H, Smolik S. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. *Genes Dev*, 2000, 14: 1553~1577
- Banerjee A C, Recupero A J, Mal A, et al. The adenovirus E1A 289R and 243R proteins inhibit the phosphorylation of p300. *Oncogene*, 1994, 9: 1733~1737
- Perkins N D, Felzien L K, Betts J C, et al. Regulation of NF- $\kappa$ B by cyclin-dependent kinases associated with the p300 coactivator. *Science*, 1997, 275: 523~527[DOI]
- Ait-Si-Ali S, Ramirez S, Barre F-X, et al. Histone acetyltransferase activity of CBP is controlled by cycle-dependent kinases and oncoprotein E1A. *Nature*, 1998, 396: 184~186[DOI]
- Wang H-G H, Moran E, Yacuk P. E1A promotes association between p300 and pRb in multimeric complexes required for normal biological activity. *J Virol*, 1995, 69: 7917~7924
- Hottiger M O, Nabel G J. Viral replication and the coactivators p300 and CBP. *Trends Microbiol*, 2000, 8(12): 560~565[DOI]
- Hamamori Y, Sartorelli V, Ogryzko V, et al. Regulation of histone acetyltransferases p300 and pCAF by the bHLH protein twist and adenoviral oncoprotein E1A. *Cell*, 1999, 96: 405~413[DOI]
- Blobel G A, Nakajima T, Eckner R, et al. CREB-binding protein (CBP) cooperates with transcription factor GATA-1 and is required for erythroid differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 2061~2066[DOI]
- Zhang W and Bieker J J. Acetylation and modulation of erythroid Krüppel-like factor (EKLF) activity by interaction with histone acetyltransferases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 9855~9860[DOI]
- Bradney C, Hjelmeland M, Komatsu Y, et al. Regulation of E2A activities by histone acetyltransferases in B lymphocyte development. *J Biol Chem*, 2003, 278(4): 2370~2376[DOI]
- Snowden W A, Perkins D N. Cell cycle regulation of the transcriptional coactivators p300 and CREB binding protein. *Biochem Pharmacol*, 1998, 55: 1947~1954[DOI]
- Vojtek A B, Taylor J, DeRuiter S L. Akt regulates basic helix-loop-helix transcription factor-coactivator complex formation and activity during neuronal differentiation. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(13): 4417~4427[DOI]
- Jang S I, Steinert P M. Loricrin expression in cultured human keratinocytes is controlled by a complex interplay between transcription factors of the Sp1, CREB, AP1, and AP2 families. *J Biol Chem*, 2002, 277(44): 42268~42279[DOI]

- 24 Grossman S R, Perez M, Kung A L, et al. p300/MDM2 complexes participate in MDM2-mediated p53 degradation. *Mol Cell*, 1998, 2: 405~415[DOI]
- 25 Wang X, Taplick J, Geva N, et al. Inhibition of p53 degradation by Mdm2 acetylation. *FEBS Lett*, 2004, 561(1-3): 195~201[DOI]
- 26 Petrij F, Giles R H, Dauwerse H G, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature*, 1995, 376: 348~351
- 27 Gayther S A, Batley S J, Linger L, et al. Mutations truncating the EP300 acetylase in human cancers. *Nat Genet*, 2000, 24: 300~303[DOI]
- 28 Janknecht R. The versatile functions of the transcriptional coactivators p300 and CBP and their roles in disease. *Histol Histopathol*, 2002, 17(2): 657~668
- 29 Panagopoulos I, Fioretos T, Isaksson M, et al. Fusion of the MORF and CBP genes in acute myeloid leukemia with the t(10;16)(q22;p13). *Hum Mol Genet*, 2001, 10: 395~404[DOI]
- 30 Taki T, Sako M, Tsuchida M, et al. The t(11;16)(q23;p13) translocation in myelodysplastic syndrome fuses the *MLL* gene to the CBP gene. *Blood*, 1997, 89: 3945~3950
- 31 Ida K, Kitabayashi I, Taki T, et al. Adenoviral E1A-associated protein p300 is involved in acute myeloid leukemia with t(11;22)(q23;q13). *Blood*, 1997, 90: 4699~4704
- 32 Kitabayashi I, Aikawa Y, Yokoyama A, et al. Fusion of MOZ and p300 histone acetyltransferases in acute monocytic leukemia with a t(8;22)(p11;q13) chromosome translocation. *Leukemia*, 2001, 15: 89~94[DOI]
- 33 Li F, Macfarlan T, Pittman R N, et al. Ataxin-3 is a histone-binding protein with two independent transcriptional corepressor activities. *J Biol Chem*, 2002, 277(47): 45004~45012[DOI]
- 34 Avots A, Buttmann M, Chuvpilo S, et al. CBP/p300 integrates Raf/Rac-signaling pathways in the transcriptional induction of NF-ATc during T cell activation. *Immunity*, 1999, 10: 515~524[DOI]
- 35 Sisk T J, Gourley T, Roys S, et al. MHC class transactivator inhibits *IL-4* gene transcription by competing with NF-AT to bind the coactivator CREB binding protein (CBP)/p300. *J Immunol*, 2000, 165: 2511~2517
- 36 Vanden Berghe W, de Bosscher K, Boone E, et al. The nuclear factor- $\kappa$ B engages CBP/p300 and histone acetyltransferase activity for transcriptional activation of the interleukin-6 gene promoter. *J Biol Chem*, 1999, 274: 32091~32098[DOI]
- 37 Huang S M, McCance D J. Down regulation of the interleukin-8 promoter by human papillomavirus type 16 E6 and E7 through effects on CREB binding protein/p300 and P/CAF. *J Virol*, 2002, 76: 8710~8721[DOI]
- 38 Yamashita M, Ukai-Tadenuma M, Kimura M, et al. Identification of a conserved GATA3 response element upstream proximal from the interleukin-13 gene locus. *J Biol Chem*, 2002, 277: 42399~42408[DOI]
- 39 Bannert N, Avots A, Baier M, et al. GA-binding protein factors, in concert with the coactivator CREB binding protein/p300, control the induction of the interleukin-16 promoter in T lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 1541~1546[DOI]
- 40 刘春艳, 陆军, 李琳, 等. 转录辅因子 CBP/p300 提高转录因子 C/EBP 介导的人白细胞介素 5(IL-5)基因启动子活性. *科学通报*, 2004, 49(4): 347~351
- 41 Liu C, Lu J, Tan J, et al. Human interleukin-5 expression is synergistically regulated by histone acetyltransferase CBP/p300 and transcription factors C/EBP, NF-AT and AP-1. *Cytokine*, 2004, 27: 93~100[DOI]
- 42 Sun H, Lu J, Wei L, et al. Histone acetyltransferase activity of p300 enhances the activation of IL-12 p40 promoter. *Mol Immunol*, 2004, 41 (12): 1241~1246[DOI]
- 43 孙海晶, 陆军, 徐鑫, 等. p300 和 HDAC3 介导的可逆的乙酰化作用参与调控 IL-18p1 启动子荧光素酶报告基因活性. *科学通报*, 2004, 49(9): 863~868
- 44 Serrador J M, Cabrero J R, Sancho D, et al. HDAC6 deacetylase activity links the tubulin cytoskeleton with immune synapse organization. *Immunity*, 2004, 20 (4): 417~428[DOI]
- 45 Valapour M, Guo J, Schroeder J T, et al. Histone deacetylation inhibits *IL4* gene expression in T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109 (2): 238~245[DOI]
- 46 Ito K, Hanazawa T, Tomita K, et al. Oxidative stress reduces histone deacetylase 2 activity and enhances *IL-8* gene expression: role of tyrosine nitration. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315 (1): 240~245[DOI]
- 47 Ashburner B P, Westerheide S D, Baldwin A S Jr. The p65 (RelA) subunit of NF- $\kappa$ B interacts with the histone deacetylase (HDAC) corepressors HDAC1 and HDAC2 to negatively regulate gene expression. *Mol Cell Biol*, 2001, 21 (20): 7065~7077[DOI]

(2004-09-20 收稿, 2004-11-17 收修改稿)