

PIG3 启动子结合元件 (TGYCC)_n 与肿瘤易感性的研究进展



陈凤霞¹, 浦飞飞²

1. 武汉大学中南医院肿瘤放化疗科 (武汉 430071)
2. 武汉市第一医院骨科 (武汉 430022)

【摘要】 PIG3 是受 p53 调控的下游靶基因, 通过参与合成活性氧及对氧化应激的调控参与细胞凋亡过程。PIG3 的启动子区有一段串联重复序列 (TGYCC)_n (Y=C 或 T), 其转录调控与这段五核苷酸重复序列密切相关。本文对 (TGYCC)_n 这段串联重复序列在 PIG3 转录调控中的作用进行综述, 探讨其多态性与肿瘤易感性的关系。

【关键词】 PIG3; (TGYCC)_n; p53; PHB1/PHB2; 转录调控; 多态性

Advances of PIG3 promoter binding element (TGYCC)_n and tumor susceptibility

CHEN Fengxia¹, PU Feifei²

1. Department of Cancer Radiotherapy and Chemotherapy, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Orthopedics, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan 430022, China

Corresponding author: PU Feifei, Email: pufeifei@hust.edu.cn

【Abstract】 PIG3 is a downstream target gene regulated by p53 and is involved in the process of apoptosis by participating in the synthesis of reactive oxygen species and the regulation of oxidative stress. There is a tandem repeats sequence (TGYCC)_n (Y=C or T) in PIG3 promoter, whose transcriptional regulation is closely associated with the pentanucleotide repeats. In this article, the role of (TGYCC)_n tandem repeats sequence in the transcriptional regulation of PIG3 was reviewed, and the relationship between its polymorphisms and tumor susceptibility was discussed.

【Keywords】 PIG3; (TGYCC)_n; p53; PHB1/PHB2; Transcriptional regulation; Polymorphism

PIG3 是在筛选凋亡起始前 p53 诱导的靶基因时发现的 p53 下游调控细胞凋亡的靶基因, 其在物种之间高度保守且与植物 NADPH 氧化还原酶高度同源^[1]。PIG3 通过参与合成活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 及对氧化应激的调控参与细胞凋亡过程, 因此, PIG3 基因也被认为是一种抑

癌基因^[2]。PIG3 的启动子区有一段串联重复序列 (TGYCC)_n (Y=C 或 T), 其仅在灵长类动物中进化, 并且只有在灵长类动物中 p53 与 (TGYCC)_n 结合诱导 PIG3 的转录活性最强^[3]。近年来, 有研究发现 (TGYCC)_n 的多态性与 PIG3 的转录调控及癌症易感性密切相关^[4]。

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202401007

通信作者: 浦飞飞, 副研究员, Email: pufeifei@hust.edu.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

1 *PIG3* 基因启动子区 (TGYCC) *n* 转录调控的分子机制

PIG3 定位于 2p^{23.3}, 全长 7 424 bp, 它的编码区由五个外显子组成^[5]。*p53* 能够与 *PIG3* 基因启动子区域中的两个位点结合, 一个位于转录起始点上游的 -328 至 -308 位点, 研究显示, 此位点对于 *p53* 介导的 *PIG3* 的转录激活不是必需的; 另一结合位点位于 *PIG3* 启动子区转录起始位点下游 +442 至 +517 之间的 (TGYCC) *n* 五核苷酸重复序列, 此位点对于 *p53* 介导的转录激活至关重要。而且, *p53* 的同源基因 *p63*、*p73* 也能够与这段序列结合, 从而激活 *PIG3* 的转录。研究表明, 伴随 *p53* 突变的肿瘤, *p53* 的突变体不能与 (TGYCC) *n* 结合并介导 *PIG3* 的转录激活, 但是它们仍有激活其他 *p53* 反应元件的能力, 如诱导 *p21* 的表达、调控细胞周期阻滞^[6]。

抑制素 1 (prohibitin, PHB1) 和抑制素 2 (prohibitin, PHB2) 能与 *PIG3* 启动子区 (TGYCC) ₁₅ 结合, 并且 PHB1/PHB2 的这种结合可不依赖于 *p53* 的存在和凋亡刺激^[7]。PHB1 和 PHB2 以二聚体或蛋白复合物存在于细胞膜、细胞核、细胞质和线粒体特定的亚细胞结构中^[8]。PHB1 和 PHB2 的亚细胞定位不同, 发挥的作用也不同。存在于细胞膜上的 PHB1 和 PHB2 参与许多信号通路的转导, 调控多种细胞生理功能, 包括代谢、转录、凋亡、细胞骨架重排及细胞分化; 存在于线粒体中的 PHB1 和 PHB2 形成环状分子, 作为伴侣蛋白稳定新合成的线粒体蛋白^[9-10]。

组蛋白甲基转移酶蛋白 SETD2 能够与 *p53* 相互作用, 并且选择性调控 *p53* 下游基因, 包括促凋亡基因 *PIG3*、*Bax* 等^[11]。乳腺癌易感基因 1 (the breast cancer susceptibility gene 1, *BRCA1*) 的沉默在一定程度上能够影响 *p53* 依赖的 *PIG3* 激活^[7-12]。*p53* 能够与 *BRCA1* 的 N 端 Rad50 结合位点和 C 端 BRCT 区域相互作用, 从而上调 *p53* 介导的转录^[13]。*BRCA1* 的过表达能够稳定野生型 *p53*, 调控 DNA 修复和生长停滞基因的转录^[14]。另外, 人类细胞凋亡易感蛋白 (human cellular apoptosis susceptibility protein, hCAS/CSE1L) 也参与 *PIG3* 的转录调控, 通过与 *PIG3* 启动子区相互作用影响 *p53* 依赖的凋亡。与 *p53* 不同, hCAS/CSE1L 只能与 *PIG3* 启动子区的 -318 至 -813 位点结合, 激

活 *PIG3* 的转录, 并且这种结合不依赖于 *p53*^[15]。此外, hCAS/CSE1L 基因表达下调能够促进 *PIG3* 启动子区组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸的甲基化, 这种甲基化能够抑制 *PIG3* 的转录修饰, 但对于第 4 位和第 9 位赖氨酸的甲基化却没有影响^[15]。

2 *PIG3* 多态性与癌症易感性的关系

对 *PIG3* 基因启动子区 (TGYCC) *n* 这一位点的人群进行分析, 结果显示 (TGYCC) *n* 具有多态性, 在高加索人中, 这一等位基因包括 10、15、16、17, 出现频率分别为 5.1%、62.0%、21.4%、11.5%^[4]。然而, 日本学者的一项研究发现, *PIG3* 基因启动子区 (TGYCC) *n* 包括 7 个等位基因, *n* 分别为 10、12、14、15、16、17、18^[16]。Guan 等的研究认为 (TGYCC) *n* 重复次数与被 *p53* 激活的程度呈正相关, 且 (TGYCC) *n* 重复次数越多, 活性越强^[4]。然而, 之后的研究推翻了此前的结论, 发现无论是在 *p53* 缺失型还是 *p53* 野生型细胞中, (TGYCC) *n* 的活性都是最强的, 因此, (TGYCC) ₁₅ 也被认为是野生型的等位基因^[3]。

(TGYCC) *n* 多态性与癌症易感性相关研究结果不一致。对 1 239 名非西班牙裔白人的调查结果显示, (TGYCC) *n* 多态性与头颈部鳞癌的发病风险存在相关性, 拥有 (TGYCC) ₁₅ 的人患头颈部鳞癌的风险较其他三种类型明显降低^[3]。*PIG3* 的启动子包含可变数量的五核苷酸 (TGYCC) *n* (Y=C 或 T) 串联重复序列 (VNTRs), 据报道, VNTRs 的数量与 *TP53* 的激活相关, *PIG3* 启动子 VNTRs 与侵袭性膀胱癌的发生相关^[16]。不过, 也有研究数据并不支持 *PIG3* 多态性与癌症易感性增加相关的观点, 研究者认为还是应该进行包括其他类型癌症在内的更大规模的研究^[17]。这种研究间的不一致性可能是由于样本量大小不同, 也可能是研究人群种族和地理环境的差异。

3 *PIG3* 的生物学功能

PIG3 在细胞内主要发挥两种不同的作用。首先, *PIG3* 通过参与合成 ROS 及对氧化应激的调控参与细胞凋亡过程。这是由于当 DNA 受到损伤时, *PIG3* 抑制了过氧化氢酶, 使细胞内通过氧化呼吸产生的副产物 ROS 不能被及时清除, 进而在细胞内大量堆积, 最终诱导细胞凋亡^[18]。基于这一观点, 肿瘤细胞内 *PIG3* 应该被选择性失活

才有利于肿瘤细胞生长。然而值得注意的是, 恶性肿瘤细胞内 ROS 的水平是亚致死剂量的, 这种剂量的 ROS 能够促进细胞增殖, 导致遗传基因突变, 协助转移灶形成^[19]。研究表明, 在紫外线作用下, *PIG3* 能够与谷胱甘肽过氧化物 3 (glutathione peroxidase 3, GPx3) N 端氨基酸残基 (2-114) 相互作用, 促进 ROS 的产生和细胞内积累。当 *PIG3* 缺失或 *GPx3* 基因突变时, 细胞内 ROS 水平显著下降, 紫外线诱导的细胞凋亡也显著降低^[20]。因此, *GPx3-PIG3* 信号通路对于紫外线诱导的 ROS 的产生和细胞凋亡至关重要。同时, *GPx3* 和 *PIG3* 对于 ROS 的产生和细胞死亡也是不可或缺的。研究发现, *GPx3* 有两种形式, 一类存在于血浆中, 不能与 *PIG3* 或其他辅酶相互作用, 影响抗氧化剂还原 ROS; 另一类存在于细胞内的 *GPx3* 能与 *PIG3* 形成复合物, 激活 *PIG3* 后可促进 ROS 产生和细胞凋亡^[21]。*GPx3* 是谷胱甘肽过氧化物酶家族的一员, 能够氧化还原谷胱甘肽减少过氧化氢的产生。细胞内的 *GPx3* 能够促进 *PIG3* 介导的 ROS 的产生, 但具体机制仍未阐明, 可能是作为 *PIG3* 的激动因子或 *PIG3-ROS* 酶的一个亚单位^[22]。因此, 仅 *PIG3* 的过表达不足以产生致死剂量的 ROS, 只有促进 ROS 积累的促凋亡基因共同参与, 才能发挥 *p53* 诱导的凋亡。

其次, *PIG3* 参与了 DNA 损伤反应通路的调控。*PIG3* 主要定位于细胞质, 有大约 30% 的 *PIG3* 定位于细胞核, 只有定位于细胞核的 *PIG3* 才能参与 DNA 损伤修复。*PIG3* 控制多个细胞周期检查点的转换, 并且对于维持 S 期和 G2/M 期检查点的转换是必需的。细胞内 *PIG3* 的下调导致 G2/M 检查点的延长, 细胞损伤修复出现异常^[23]。而且, 细胞内 *PIG3* 的沉默使细胞对 DNA 损伤试剂敏感性增加, 抑制 53BP1, Mre11, Rad50 和 Nbs1 向 DNA 损伤反应点招募, 使细胞正常的损伤修复机制缺失, 导致细胞存活率下降^[6]。*PIG3* 作为 DNA 损伤反应通路的上游成分, 主要通过 ATM 途径激活, 不仅可以加强 *p53* 依赖的抗肿瘤细胞反应, 使细胞周期停滞、诱导细胞凋亡或衰老; 还可以参与 DNA 损伤修复。对于恶性肿瘤细胞而言, *p53* 依赖的抗肿瘤细胞反应已经在肿瘤的发展过程中丧失, 但是参与 DNA 损伤修复仍得以保留, 因为 DNA 双链断裂是致命的^[24]。鉴于这一发现, *PIG3* 的缺失无论对于正常细胞还

是癌症细胞都是致命的。

4 小结

PIG3 在细胞中既发挥促进凋亡的作用, 又发挥促进增殖的作用, 其在细胞中发挥何种作用不仅与细胞类型有关, 而且与 DNA 损伤程度也密切相关。当正常细胞遭受低剂量 DNA 损伤时, *p53* 诱导细胞周期停滞, 此时 *PIG3* 参与 DNA 损伤修复, 激活 DNA 损伤修复机制, 当 DNA 修复完成后细胞周期才能得以继续; 当细胞遭受大剂量 DNA 损伤时, *p53* 诱导所有促凋亡基因共同表达, 促使 ROS 大量积累, 促进细胞凋亡。在肿瘤细胞中, *p53* 的低表达或突变使细胞内 *PIG3* 表达较低, 当肿瘤细胞遭受 DNA 损伤时, *PIG3* 被招募到细胞核参与 DNA 损伤修复, 使促凋亡基因的产生减少, ROS 维持在亚致死量水平, 能够促进细胞增殖及转移灶形成^[7]。

PIG3 启动子区 (TGYCC)_n 重复序列可能影响 *p53* 的结合及其介导的转录活性, 从而影响肿瘤的发生风险^[3-4]。*PIG3* 等位基因 (TGYCC)₁₅ 变异多态性可能影响 *p53* 结合头颈部鳞状细胞癌易感标志物^[4]; *PIG3* 启动子 TGYCC 的可变串联重复序列 VNTRs 与侵袭性膀胱癌的发生有关^[16]。*PIG3* 启动子 TGYCC 基因多态性在癌症的发生发展及临床诊疗中起着重要作用, 分析其遗传易感性可为临床诊疗提供新思路及理论支持。除了与基因多态性相关, 肿瘤还与种族、地域和个体差异有关, 研究样本量、多个基因位点、多种细胞因子基因交互作用等也会产生影响^[25]。但这些还有待在大样本、多临床特征和多中心的前瞻性研究中加以验证。

综上, *PIG3* 是 *p53* 下游调控细胞凋亡的靶基因, 在细胞中发挥着两种截然相反的作用, 既通过细胞内 ROS 的积累诱导细胞凋亡, 又参与 DNA 损伤修复。因此, 如何平衡 *PIG3* 在肿瘤细胞中的这两种作用是一个值得深入研究的方向, 对临床上肿瘤的诊断及治疗具有重要的应用价值。

参考文献

- 1 Kotsinas A, Aggarwal V, Tan EJ, et al. *PIG3*: a novel link between oxidative stress and DNA damage response in cancer[J]. *Cancer Lett*, 2012, 327(1-2): 97-102. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.12.009.

- 2 Lee JH, Kang Y, Khare V, et al. The p53-inducible gene 3 (PIG3) contributes to early cellular response to DNA damage[J]. *Oncogene*, 2010, 29(10): 1431–1450. DOI: [10.1038/onc.2009.438](https://doi.org/10.1038/onc.2009.438).
- 3 Guan X, Liu Z, Wang L, et al. Identification of prohibitin and prohibiton as novel factors binding to the p53 induced gene 3 (PIG3) promoter (TGYCC) (15) motif[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 443(4): 1239–1244. DOI: [10.1016/j.bbrc.2013.12.124](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2013.12.124).
- 4 Guan X, Liu Z, Wang L, et al. Functional repeats (TGYCC)_n in the p53-inducible gene 3 (PIG3) promoter and susceptibility to squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(4): 812–817. DOI: [10.1093/carcin/bgs388](https://doi.org/10.1093/carcin/bgs388).
- 5 Herraiz C, Calvo F, Pandya P, et al. Reactivation of p53 by a cytoskeletal sensor to control the balance between DNA damage and tumor dissemination[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 108(1): djv289. DOI: [10.1093/jnci/djv289](https://doi.org/10.1093/jnci/djv289).
- 6 Castellini L, Moon EJ, Razorenova OV, et al. KDM4B/JMJD2B is a p53 target gene that modulates the amplitude of p53 response after DNA damage[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(7): 3674–3692. DOI: [10.1093/nar/gkw1281](https://doi.org/10.1093/nar/gkw1281).
- 7 Zhang W, Luo J, Chen F, et al. BRCA1 regulates PIG3-mediated apoptosis in a p53-dependent manner[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(10): 7608–7618. DOI: [10.18632/oncotarget.3263](https://doi.org/10.18632/oncotarget.3263).
- 8 Qi A, Lamont L, Liu E, et al. Essential protein PHB2 and its regulatory mechanisms in cancer[J]. *Cells*, 2023, 12(8): 1211. DOI: [10.3390/cells12081211](https://doi.org/10.3390/cells12081211).
- 9 An B, Zhang Y, Yan B, et al. RNA interference of PHB1 enhances virulence of Vip3Aa to Sf9 cells and *Spodoptera frugiperda* larvae[J]. *Pest Manag Sci*, 2023, 79(8): 2934–2943. DOI: [10.1002/ps.7469](https://doi.org/10.1002/ps.7469).
- 10 Mishra S. Phb1: Phb2 heterodimers in the mitochondria—beyond functional interdependence[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(40): 14836. DOI: [10.1074/jbc.L119.010788](https://doi.org/10.1074/jbc.L119.010788).
- 11 Pecce V, Verrienti A, Abballe L, et al. Loss of function SETD2 mutations in poorly differentiated metastases from two hürthle cell carcinomas of the thyroid[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(7): 1892. DOI: [10.3390/cancers12071892](https://doi.org/10.3390/cancers12071892).
- 12 Werner H. BRCA1: An endocrine and metabolic regulator[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 844575. DOI: [10.3389/fendo.2022.844575](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.844575).
- 13 Calheiros J, Corbo V, Saraiva L. Overcoming therapeutic resistance in pancreatic cancer: emerging opportunities by targeting BRCA1 and p53[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(4): 188914. DOI: [10.1016/j.bbcan.2023.188914](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188914).
- 14 Kim J, Jeong K, Jun H, et al. Mutations of TP53 and genes related to homologous recombination repair in breast cancer with germline BRCA1/2 mutations[J]. *Hum Genomics*, 2023, 17(1): 2. DOI: [10.1186/s40246-022-00447-3](https://doi.org/10.1186/s40246-022-00447-3).
- 15 Tanaka T, Ohkubo S, Tatsuno I, et al. hCAS/CSE1L associates with chromatin and regulates expression of select p53 target genes[J]. *Cell*, 2007, 130(4): 638–650. DOI: [10.1016/j.cell.2007.08.001](https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.08.001).
- 16 Ito M, Nishiyama H, Watanabe J, et al. Association of the PIG3 promoter polymorphism with invasive bladder cancer in a Japanese population[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36(2): 116–120. DOI: [10.1093/jjco/hyi225](https://doi.org/10.1093/jjco/hyi225).
- 17 Gorgoulis VG, Liloglou T, Sigala F, et al. Absence of association with cancer risk and low frequency of alterations at a p53 responsive PIG3 gene polymorphism in breast and lung carcinomas[J]. *Mutat Res*, 2004, 556(1–2): 143–150. DOI: [10.1016/j.mrfmmm.2004.07.008](https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2004.07.008).
- 18 Park SJ, Kim HB, Kim J, et al. The oncogenic effects of p53-inducible gene 3 (PIG3) in colon cancer cells[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2017, 21(2): 267–273. DOI: [10.4196/kjpp.2017.21.2.267](https://doi.org/10.4196/kjpp.2017.21.2.267).
- 19 Chen G, Xu JY, Chen J, et al. Loss of PIG3 increases HIF-1 α level by promoting protein synthesis via mTOR pathway in renal cell carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27176–27184. DOI: [10.18632/oncotarget.8401](https://doi.org/10.18632/oncotarget.8401).
- 20 Wang H, Luo K, Tan LZ, et al. p53-induced gene 3 mediates cell death induced by glutathione peroxidase 3[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(20): 16890–16902. DOI: [10.1074/jbc.M111.322636](https://doi.org/10.1074/jbc.M111.322636).
- 21 Feng J, Qiu S, Zhou S, et al. mTOR: a potential new target in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9196. DOI: [10.3390/ijms23169196](https://doi.org/10.3390/ijms23169196).
- 22 Nirgude S, Choudhary B. Insights into the role of GPX3, a highly efficient plasma antioxidant, in cancer[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 184: 114365. DOI: [10.1016/j.bcp.2020.114365](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114365).
- 23 Zhou H, Tang L, Shang Z, et al. PIG3 downregulation

- enhances the radio sensitivity of NSCLC cells by promoting G2/M cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Radiat Med Prot*, 2023, 4(1): 19–25. DOI: [10.1016/j.radmp.2022.10.003](https://doi.org/10.1016/j.radmp.2022.10.003).
- 24 Chaudhry SR, Lopes J, Levin NK, et al. Germline mutations in apoptosis pathway genes in ovarian cancer; the functional role of a TP5313 (PIG3) variant in ROS production and DNA repair[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 62. DOI: [10.1038/s41420-021-00442-y](https://doi.org/10.1038/s41420-021-00442-y).
- 25 Sito H, Tan SC. Genetic polymorphisms as potential pharmacogenetic biomarkers for platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 102. DOI: [10.1007/s11033-023-08915-2](https://doi.org/10.1007/s11033-023-08915-2).

收稿日期: 2024 年 01 月 02 日 修回日期: 2024 年 03 月 02 日
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 陈凤霞, 浦飞飞. *PIG3*启动子结合元件 (TGCC)_n与肿瘤易感性的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(3): 217–221. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202401007](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202401007).
Chen FX, Pu FF. Advances of *PIG3* promoter binding element (TGCC)_n and tumor susceptibility[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(3): 217–221. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202401007](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202401007).