

TSG101 基因研究进展

刘芳莉 傅松滨 李璞

【摘要】 TSG101 基因是近年来发现的一个新的抑癌基因候选者,定位于 11p15.1-p15.2,其产物 TSG101 蛋白具有多种重要功能,例如调控蛋白及囊泡运输,与细胞存活增殖有关等,其 N 端与泛素结合酶(UBC)有一定的同源性。近年来的研究表明,TSG101 基因与多种肿瘤密切相关,其转录本在某些肿瘤细胞中发生了异常剪接;TSG101 也有可能作为一种显性负调节子参与泛素系统对细胞周期的调节。它还参与艾滋病毒的感染过程。现对该基因的最新研究进展作一综述。

【关键词】 TSG101 基因; 泛素化; 肿瘤

Advances in TSG101 Gene LIU Fang-li, FU Song-bin, LI Pu. (Laboratory of Medical Genetics, Harbin Medical University, Harbin 150081, China)

Corresponding author: FU Song-bin. E-mail: fusb@ems. hrbmu. edu. cn

【Abstract】 TSG101 gene is a novel candidate tumor suppressor gene which is mapped to chromosome 11p15.1-p15.2. Various biological functions of TSG101 have been postulated. These functions include ubiquitination, transcriptional regulation, endosomal trafficking and cell proliferation. TSG101 contains at its N terminus a region with high homology to ubiquitin conjugases. TSG101 has been found to have association with various human tumors. Its aberrant transcripts occurred in acute myeloid leukaemia and breast cancer and some other cancers. TSG101 was proposed to be a dominant negative regulator of ubiquitination. TSG101 is both necessary and sufficient to account for the activity exhibited by the HIV-1 L-domain.

【Key words】 TSG101 gene; Ubiquitination; Tumor

1996 年, Li 等用随机纯合子敲除法 (random homozygous knock out, RHKO) 在 NTH3T3 成纤维细胞中发现一个新基因^[1]。该基因的功能失活可引起细胞恶性转化;若将该转化细胞注射在裸鼠皮下,可形成肿瘤并伴有转移;将该基因功能恢复,转化的细胞又可部分逆转。该基因被命名为 TSG101 (tumor susceptibility gene101)。随后,他们又克隆到人的 TSG101 基因 (*hTSG101*), 并进行了该基因在染色体上的定位^[2]。

1 TSG101 基因与蛋白结构

hTSG101 基因位于人染色体 11p15.1-p15.2, 基因组全长 46.63 kb, 包含 10 个外显子, mRNA 全长 1 550 bp, 编码含 390 个氨基酸残基, 相对分子质量为 46 kDa 的蛋白。外显子 1 内可能还含有一个具

有 *EcoR* I 限制性酶切位点的内含子。在鼠中还存在 *tsg101* 假基因, FISH 原位杂交分析表明鼠 *tsg101* 基因和 *tsg101* 假基因分别定位于 7 号染色体和 15 号染色体上^[3]。

人 TSG101 蛋白包含 3 个独立的功能域^[4]: 第一个功能域是 hTSG101 蛋白的 N 端, 这一区域与泛素结合酶(UBC)具有明显的同源性, 三维结构比较显示, TSG101 与 UBC 有很高的一致性: 除 TSG101 在 C 端缺少 2 个螺旋外, 其他的结构单位都很相似。UBC 结合泛素的活性半胱氨酸残基在 hTSG101 中被酪氨酸残基代替, 但其周围的保守氨基酸残基仍能形成一个疏水基团, 这使 hTSG101 能保持一个与 UBC 具有相同构象的活性多肽环。hTSG101 虽然缺少 2 个 C 端螺旋, 但这两个螺旋并没有接触到活性位点, 不影响配体与蛋白质的结合, 因此, hTSG101 似乎也是参与泛素系统的一种新的调节蛋白, 它以 UBC 的显性负性变体 (dominant negative variant) 的形式起作用; 第二个功能域是具有转录因子特征的 3 个 DNA 结合基元: 一个位于 CC2 (coiled-coil

基金项目: 黑龙江省教育厅资助项目 (10553037); 黑龙江省卫生厅资助项目 (2005-20)

作者单位: 150081, 哈尔滨医科大学医学遗传学教研室

通讯作者: 傅松滨 (E-mail: fusb@ems. hrbmu. edu. cn)

domain) 区内的亮氨酸拉链; 一条与噬菌体 λ 阻遏子螺旋-转角-螺旋结构域相似区; 一个锌-半胱氨酸锌指双核簇特征结构域及位于亮氨酸拉链附近具转录因子活化区特征的脯氨酸富集区, 此区是转录调控的活性区域; 第三个功能域是 HTSG101 蛋白的 C 端: 羧基末端是卷曲螺旋结构的保守序列 SB (steadiness box domain) 区, 是在利用酵母双杂交系统研究 hTSG101 蛋白和驿蛋白 (stathmin) 相互作用时发现的, 这一区域是一个潜在的共抑制物, 能够调控甾类激素受体的转录活性。驿蛋白也称为癌蛋白 18 或者 metablastin, 是一个进化上非常保守的磷酸化蛋白, 它能调控细胞生长和分化, 在 T 细胞激活、胚胎发育和组织再生中发挥作用。另外 TSG101 蛋白还具有 7 个潜在的蛋白激酶 C 磷酸化位点 (氨基酸 11、38、85、88、215、225、357), 5 个可能的酪氨酸激酶 II 磷酸化位点 (氨基酸 38、210、249、265、290), 2 个可能的 N-肉豆蔻化位点以及 3 个可能的 N-糖基化位点 (氨基酸 44、150、297)。存在这么多的磷酸化位点可能说明 HTSG101 的功能是受磷酸化调节的。

hTSG101 蛋白与小鼠 TSG101 蛋白有 94% 的同源性, 两者之间只存在 20 个不一致的氨基酸。卷曲螺旋结构域和富含脯氨酸的区域在 hTSG101 与小鼠 TSG101 两者间是高度保守的, 分别只有 1 个氨基酸和 3 个氨基酸不一致。卷曲螺旋结构域中的亮氨酸接链元件在两种蛋白质间是相同的。

2 TSG101 蛋白的功能

Northern 杂交结果显示, 几乎在所有组织中均可检测到 TSG101 基因广泛表达, 但在各种不同类型细胞中表达水平不同。它主要在上皮细胞、分泌细胞和神经细胞中表达, 在脑及妊娠期乳腺表达水平最高而肝脏中则低表达。

对于鼠 *tsg101* 基因的启动子分析表明它具有管家基因的特点。在鼠中, *tsg* mRNA 的转录产物在 1 个或 2 个细胞的胚胎阶段以及成体组织中都能检测到。

以往研究表明 TSG101 具有多重生物学功能, Wagner 等^[5]利用定点诱变的方法发现胚胎和成体组织的正常功能维持需要 TSG101 蛋白的存在, *tsg101* 缺陷细胞表现出细胞周期调控缺陷, 细胞死亡增加。另外, TSG101 蛋白还能通过泛素化作用调控蛋白降解, 在蛋白运输、细胞存活与增殖、表皮细胞分化、DNA 甲基化、转录调控、稳定细胞周期蛋白

依赖性激酶抑制因子 P21 等方面发挥作用。

TSG101 蛋白无论在小鼠或是人类细胞中都维持稳定的含量, 这对于它执行功能来说是非常重要的。细胞中 TSG101 含量不足或过量均能引起细胞转化或细胞周期紊乱。过度表达外源 TSG101 会造成内生性及外源 TSG101 蛋白质降解, 以避免 TSG101 蛋白质在细胞中堆积。TSG101 蛋白含量的稳定受其羧基端的进化保守序列区严格的翻译后调节。Feng 等^[6]通过 TSG101 缺失突变体分析, 定位了一个与 TSG101 稳定水平自我调控有关的保守区域, 称为 steadiness box, 位于近 TSG101 的羧基末端。TSG101 或者通过自我提升的蛋白水解作用进行调控, 或者与其他细胞蛋白一起参与蛋白水解的反馈控制环路。cdc2、GSK3 β 和 PKC 激酶能够使 TSG101 蛋白发生磷酸化, 提示 TSG101 的功能受到这些信号传导激酶的调控。

2.1 囊泡运输: TSG101 调控酵母和哺乳动物细胞的囊泡运输过程。细胞内 TSG101 蛋白对于囊泡的生物发生以及囊泡出芽进入晚内体腔形成多泡体 (MVBs) 是必需的, 然而 TSG101 从细胞质被集合并到内体膜的机制未明。在酵母中的研究发现, TSG101 的同源物 Vps23p 在晚内体的正常膜交通中发挥重要作用, 它先聚合形成大的 (约 350 kDa) 细胞质蛋白复合物。TSG101 突变细胞表现为溶酶体水解酶-组织蛋白酶 D 的分选和蛋白水解成熟缺陷, 甘露糖-6-磷酸受体的稳态分布也发生缺陷, 而且, 内吞作用的 EGF 受体没有被分选入溶酶体, 相反又很快重新循环到细胞表面。因此说 *tsg101* 突变的细胞在运送蛋白到晚内体这一通路上存在缺陷, 这种运输缺陷的后果是延迟了具有活性的细胞表面受体的降解, 从而导致信号作用被延长, 而这可能和存在 *tsg101* 突变的成纤维细胞发生肿瘤转化有关^[7]。

有丝分裂信号的下调至少部分是由于一些有丝分裂信号受体进入溶酶体中进行降解, 阻止它们循环回细胞表面继续发挥作用。这种降解是由泛素化作用所介导, TSG101 是泛素连接酶 (E2) 的同源物, 因此 TSG101 基因与此过程有关, 然而其具体机制还不是很清楚。最近研究发现的一种新蛋白 Tal (TSG101-associated ligase) 对于 TSG101 参与的多重泛素化作用十分重要。Tal 蛋白的中心区域与 TSG101 蛋白中一个串连的四肽基团的二价结合对于 Tal 介导的 TSG101 泛素化作用是十分必要的。通过对表皮生长因子受体和人类免疫缺陷病毒内吞作用的研究, 人们发现 Tal 调控一个 TSG101 关联复

合体,能够把囊泡分类到细胞质或细胞膜,包括细胞质中多泡体的囊泡出芽过程^[8]。

另有研究发现 TSG101 与一种早期内体蛋白相互作用,这种蛋白叫做肝细胞生长因子——可调控的酪氨酸激酶基质(HRS),它们之间的相互作用被破坏后能够妨碍内体运输和内吞作用介导的有丝分裂信号受体的降解。TSG101/HRS 相互作用发生在 TSG101 蛋白的泛素连接区域和 HRS 的两个独立的富含脯氨酸区域,并且受 TSG101 羧基末端序列的调控。TSG101/HRS 相互作用的突变干扰能够抑制表皮生长因子受体(EGFR)的运输,导致泛素化的 EGFR 在早期内体发生聚集,抑制配体诱导的 EGFR 下调^[9]。

2.2 病毒出芽: TSG101 在囊泡运输过程中的作用另一个例子就是它协助艾滋病毒的出芽过程。犹他州立大学和 Myriad 公司的研究人员发现了艾滋病毒如何篡夺细胞的正常功能并侵染细胞的机制,研究确定了 HIV 侵染所必需的蛋白 TSG101。他们发现控制 TSG101 的活性,将导致 HIV 失去感染正常细胞的能力。该蛋白有望开发成为控制 HIV 传播的新药^[10]。

在该研究中,研究人员发现一旦失去 TSG101 蛋白的活性,HIV 病毒颗粒就无法从已感染的细胞中“出芽”,从而失去了继续感染其他邻近正常细胞的能力。HIV 中的 Gag 蛋白招募细胞因子 TSG101 从而帮助病毒出芽。如上所述,TSG101 与 HRS 能够相互作用,这种作用部分是由于 TSG101 的 UEV 区域和 HRS₃₄₈PSAP₃₅₁ 区段的连接,HRS 正常的功能是招募 TSG101 到内体膜上,而在 HIV 中,Gag 蛋白似乎模仿 HRS 的活性,夺取 TSG101 和其他一些与 MVB 囊泡分裂有关的成分,协助病毒出芽。目前已发现控制病毒“出芽”的关键蛋白是 P6 蛋白,P6 蛋白是 HIV 的 Gag 蛋白中一段由 52 个氨基酸组成的小肽,尽管 P6 蛋白与 HIV 病毒一样高度可变,但其关键位点“PTAP”是非常保守的,“PTAP”是有 4 个氨基酸构成的蛋白残基,Gag 蛋白内的保守 P(S/T)AP 四肽序列直接连接到 TSG101 的氨基末端泛素 E2 变异体区域(UEV),这四个氨基酸发生改变会使病毒失去侵染能力,同时这一序列的保守性为今后研发这一药物提示了良好的前景。

“没有 TSG101 蛋白,HIV 就无法出芽”。TSG101 确实可能成为艾滋病感染人群中研究治疗和控制病毒传播的新药候选靶点。

2.3 细胞周期: 曾有报道 TSG101 UBC 区域在人类

肿瘤细胞中调控 p53/MDM2 反馈环^[11],并能与 P21 相互作用负性调控上皮细胞的生长与分化^[12]。最近的研究证实了 TSG101 在 MDM2-p53 调控通路中发挥的作用。TSG101 能够稳定 MDM2,从而下调 p53,TSG101 缺失将导致 P53 上调。Ruland 等利用基因敲除手段产生纯合 *tsg101* 缺失鼠进行 *tsg101* 基因功能研究,结果发现尽管 p53 转录水平没有受到影响,但是 P53 蛋白发生大量聚集,而且胚胎在发生后 6.5 天死亡,并且细胞增殖能力下降,同时,作为 p53 的效应因子 p21(WAF-1/CIP-1)的表达增加了 5~10 倍。在 *tsg101*^{-/-} 的胚胎中引入 p53 无效突变,能够弥补原肠胚形成缺陷并且延长胚胎存活至 8.5 d。这些结果表明 TSG101 对于原肠胚形成前的细胞爆发性增长至关重要,并且在体内存在 *tsg101* 和 p53 之间的功能联系^[13]。

Marissa 等创建了一系列 TSG101 敲除同时缺少 p53、p21^{Cip1} 或者 p19^{Arf} 的细胞系,观察 TSG101、MDM2、p53 做为调控因子在 G₁/S 期进展和细胞死亡中的作用。他们发现存在 TSG101 缺陷的细胞发生细胞周期阻滞,并且呈 p53 依赖性,他们认为这种 p53 依赖的细胞 G₁ 期阻滞是由 p21^{Cip1} 介导的,而且是细胞应激的直接后果,不是由于 TSG101 对于 MDM2 功能影响引起的^[14]。同样 Krempler 等^[15] 利用缺失 8 和 9 外显子的鼠模型进行 *tsg101* 基因的功能研究,也发现 *tsg101* 对于细胞生长、细胞周期调控、细胞存活是必需因子。TSG101 缺陷细胞在 G₁/S 期转换过程中发生阻滞和死亡。

hTSG101 在细胞中的分布具有细胞周期依赖性。G₁ 早期,hTSG101 主要分布在细胞核及核周的高尔基复合体,之后逐渐向胞质扩散,至 S 期晚期遍布整个胞质。在进入有丝分裂后,hTSG101 主要分布在有丝分裂器上,如中心粒、有丝分裂纺锤体。hTSG101 这种在细胞周期中穿梭于不同部位的能力,表明 hTSG101 可能在细胞的多个位点发挥不同的作用。hTSG101 这种周期依赖性分布特征与一些调节细胞增殖和/或细胞发育的蛋白是相似的,如周期蛋白依赖性激酶、钙调素依赖性蛋白激酶 II、以及周期蛋白 B1 和 B2 等。

因为 hTSG101 分布活动与一些参与细胞周期调节的蛋白相似,hTSG101 可能作为一种显性负调节子参与泛素系统对细胞周期的调节,可能通过与泛素靶蛋白或泛素系统中的其他成分形成无效复合物来实现这一调节作用。泛素化调节对细胞周期进程是非常重要的,因为泛素化过程控制几种细胞周期

蛋白的水平。泛素化调控影响细胞 G₁ 期到 S 期的转换和分裂后期的阻断。

研究发现缺失 hTSG101 的 SL6 细胞出现了一系列与有丝分裂有关的异常情况,包括多微管组织中心、异常的有丝分裂纺锤体、分裂中期染色质的异常分布、非整倍体、核异形等,这些异常可以通过恢复 hTSG101 的正常表达加以逆转。已知 DNA 的修复缺陷、细胞周期的缺陷、细胞周期检查点的异常都可导致基因组的不稳定性。

进一步研究发现,对于经 TSG101 基因失活处理而发生恶性转化的 NTH3T3 成纤维细胞,虽经恢复 TSG101 基因活性,部分细胞的恶性转化并未逆转。这可能说明 TSG101 基因产物也许对有丝分裂起到看守者 (caretaker) 的作用,它的失活可以增加基因组的不稳定性,从而增高各种基因发生突变的机率。而 hTSG101 在有丝分裂中主要分布在各种微管系统中。

2.4 在肿瘤发生中的作用:已知在多种类型的人类恶性肿瘤如乳腺癌、Wilm 瘤、肺癌、膀胱癌、睾丸癌、肾上腺皮质瘤、肝胚细胞瘤、卵巢癌中,染色体 11p15 区带或其邻近的区域经常发生杂合性缺失 (loss of heterozygosity)。此外,研究发现,将正常的 11 号染色体或其片段导入乳腺癌细胞,可以逆转癌细胞的转移倾向以及其他的一些恶性特征,提示在 11 号染色体的长臂上可能含有一个肿瘤抑制基因,其突变参与人类肿瘤,尤其是乳腺癌的发生。小鼠的 hTSG101 同源基因 *tsg101* 的功能失活可使 NTH3T3 成纤维细胞转化为具有转移性的癌细胞,提示位于 11p15 区的 hTSG101 基因是否就是这种可抑制肿瘤发生的基因。已有研究发现 TSG101 与乳腺癌、小细胞肺癌和头颈癌、子宫内膜癌、激素耐受的前列腺癌、乳头状甲状腺癌的发生有关。它在初期乳腺癌中表现为突变,在小细胞肺癌和子宫颈癌、子宫内膜癌、激素耐受的前列腺癌中表现为错误剪接,而在乳头状甲状腺癌中为过表达。例如, Liu 等^[16] 在 20 例人类乳头状甲状腺癌 (PTC) 中通过免疫组化分析发现 TSG101 高表达,而进一步序列分析表明其 cDNA 编码区无突变或扩增。原位杂交证实在转录水平 TSG101 的表达也是增高的, RT-PCR 和 Southern 杂交证实在 3 个正常甲状腺组织中 TSG101 表达水平确实比癌组织中低。TSG101 基因在长春新碱抗性人胃腺癌细胞系 SGC7901/VCR 中也呈过表达,当转染 TSG101 siRNA 真核表达载体后,这种细胞对长春新碱和阿霉素敏感性增强。

Gayther 等^[17] 研究发现在一些普通人类肿瘤组织、EB 病毒诱导的永生 B 细胞和正常肺实质组织中存在截短型的 TSG101 转录产物,而这可能是异常剪接的结果。这一现象同样在白血病患者的骨髓或外周血细胞以及白血病细胞系中存在^[18,19]。

在非小细胞肺癌组织和细胞系中对 TSG101 转录产物进行分析, 22% 肺癌组织和 75% 的细胞系中同时存在截短型和野生型 TSG101 转录产物。缺失范围大多数在 154 ~ 1 054 bp, 说明 TSG101 在非小细胞肺癌中存在高频率的突变。Yun 等^[20] 应用 RT-PCR 和 Northern 印迹分析方法发现在 89% 的小细胞肺癌 (SCLC) 细胞系中存在缩短的 TSG101 转录本, 同时伴有野生型的表达。而在正常组织、初期非小细胞肺癌 (NSCLC) 标本和大多数的 NSCLC 细胞系中仅存在野生型转录本。在 SCLC 中的这些截短型转录本序列与大多数乳腺癌中发现的相同, 包括外显子 2 ~ 4 和部分 1 和 5 外显子的缺失。进一步对这些截短型转录本的 Southern 分析和 SSCP 分析以及 TSG101 cDNAs 直接测序没有检测到任何基因内缺失, 这说明在肺癌中 TSG101 没有突变但是在 SCLC 中发生了异常剪接。

Chang 等^[21] 对宫颈癌和子宫内膜癌中的 TSG101 基因表达情况进行了研究, 发现在正常对照组织和癌组织以及正常外周单核细胞中都存在异常转录本, 而且在这样的样本中不存在基因组的缺失或者重排。他们认为 TSG101 基因作为一个肿瘤抑制基因还有待商榷^[21]。Wagner 等认为经常在肿瘤和非肿瘤组织中观察到的一些截短的转录体是真的选择性剪切产物而非畸变的转录体。

虽然 Li 等在人类乳腺癌中检测存在高频率的 TSG101 基因突变, 在基因组 DNA 和转录水平均检测到了基因内的缺失, 但 Steiner 等通过对 46 例乳腺癌组织和 13 个乳腺癌细胞系的 DNA 直接进行分析, 发现 TSG101 基因 DNA 中并不存在上述大片段缺失; Wang 等^[23] 对 189 例初期乳腺癌和 59 例转移乳腺癌病例进行分析, 仅在 3 例中发现了 TSG101 基因内重排。此外, Zhong 等也在 10 种乳腺癌细胞系中找到了完整的 TSG101 蛋白质, 亦表明其编码基因是正常的。Lee 等认为并非是基因内的缺失, 而是 mRNA 的异常剪接造成了乳腺癌中 hTSG101 基因转录本片段缺失。除乳腺癌外还有人曾在初级卵巢癌和子宫内膜癌以及肿瘤细胞系 (PA-1、AN3CA、HeLa、HS578T、HCT116) 中检测到全长的 TSG101 蛋白表达, 说明基因内缺失不是 TSG101 的特色^[24]。

由此可以认为, *hTSG101* 基因在大部分的肿瘤发生中并没有发生改变, 而是其转录本的剪接出现了异常, 全长转录本减少, 使其表达减少。

TSG101 等位基因失活后引起细胞转化的机制还不是很清楚。它可能作为一个蛋白降解的调控因子发挥作用。*TSG101* 能够影响其他重要肿瘤抑制因子和细胞周期调控因子的半衰期。由于 *TSG101* 与异常的微管组织中心和核异常有关, 推测 *TSG101* 蛋白缺失能够导致染色体不稳定, 因此促进了肿瘤的发生。*TSG101* 失活后引起细胞恶性转化, 还可能与它在细胞内负责蛋白运输有关, *TSG101* 失活引起细胞内蛋白运输障碍, 受体没有被送到溶酶体降解, 相反又重新聚集在细胞表面, 传递了过多的信号, 导致细胞分裂^[25]。*TSG101* 蛋白是雌激素受体、一些细胞核激素受体超家族成员以及它自身的转录抑制因子, 这种抑制作用的发挥需要 *TSG101* 蛋白的螺旋式盘旋结构域的存在, 这一结构域对于它的肿瘤抑制功能也是必须的。这提示 *TSG101* 转录抑制与它的肿瘤抑制相关^[26]。还有人推测某些原因(如 *hTSG101* 转录本的异常剪接)使正常 *TSG101* 表达减少, 造成有丝分裂的异常, 从而使基因组不稳定, 促成肿瘤的发生。

3 结语

综上所述, *TSG101* 的作用是多样的, 这些作用究竟是反映了 *TSG101* 的多种独立的功能, 还是 *TSG101* 的一种功能参与了多种酶调节系统作用的结果, 还有待于进一步研究。所以, 尽管目前对于 *TSG101* 是否为抑癌基因还存在不一致的看法, 对于其功能的了解也不完全, 但已有的这些研究都已经表明 *TSG101* 基因在机体内确实扮演了非常重要的角色, *TSG101* 基因在大多数肿瘤中未发生突变或缺失, 而是由于其 mRNA 发生选择性或异常剪接导致转录本发生改变。随着研究的深入, 终将对 *TSG101* 基因的功能及其在肿瘤发生发展过程中的作用有一个全面认识, 也使研制和开发针对 HIV 病毒的基因药物来治疗艾滋病成为可能。

参 考 文 献

- Li L, Cohen SN. *TSG101*: a novel tumor susceptibility gene isolated by controlled homozygous functional knockout of allelic loci in mammalian cells. *Cell*, 1996, 85: 319-329.
- Li L, Li X, Francke U, et al. The *TSG101* tumor susceptibility gene is located in chromosome 11 band p15 and is mutated in human breast cancer. *Cell*, 1997, 88: 143-54.
- Wagne KU, Dierisseau P, Hennighausen L. Assignment of the murine tumor susceptibility gene 101 (*tsg101*) and a processed *tsg101* pseudogene (*tsg101-ps1*) to mouse chromosome 7 band B5 and chromosome 15 band D1 by *in situ* hybridization. *Cytogenet Cell Genet*, 1999, 84: 87-88.
- Feng Q, Feng ZH, Yu YN. The study progress of tumor sensitive gene *TSG101* in molecular biology. *Carcino Terato Muta*, 1999, 11: 151-153. [冯强, 冯朝晖, 余应年. 关于肿瘤敏感基因 *TSG101* 的分子生物学研究进展. 癌变·畸变·突变, 1999, 11: 151-153]
- Wagner KU, Krempler A, Qi Y, et al. *TSG101* is essential for cell growth, proliferation, and cell survival of embryonic and adult tissues. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 150-162.
- Feng GH, Lih CJ, Cohen SN. *TSG101* protein steady-state level is regulated posttranslationally by an evolutionarily conserved COOH-terminal sequence. *Cancer Res*, 2000, 6: 1736-41.
- Babst M, Odorizzi G, Eden J, et al. Mammalian tumor susceptibility gene 101 (*TSG101*) and the Yeast homologue, *Vps23p*, both function in late endosomal trafficking. *Traffic*, 2000, 1: 248-258.
- Amit I, Yakir L, Katz M, et al. Tal, a *TSG101*-specific E3 ubiquitin ligase, regulates receptor endocytosis and retrovirus budding. *Genes Dev*, 2004, 18: 1737-52.
- Lu Q, Hope LW, Brasch M, et al. *TSG101* interaction with HRS mediates endosomal trafficking and receptor down-regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 24: 7626-7631.
- Pornillos O, Higginson DS, Stray KM, et al. HIV Gag mimics the *TSG101*-recruiting activity of the human Hrs protein. *Cell Biology*, 2003, 162: 425-434.
- Li L, Liao J, Ruland J, et al. A *TSG101*/MDM2 regulatory loop modulates MDM2 degradation and MDM2/p53 feedback control. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 1619-1624.
- Oh H, Mammucari C, Nenci A, et al. Negative regulation of cell growth and differentiation by *TSG101* through association with p21Cip1/WAF1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 4: 5430-5435.
- Ruland J, Sirard C, Elia A, et al. P53 accumulation, defective cell proliferation, and early embryonic lethality in mice lacking *tsg101*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 4: 1859-64.
- Carstens MJ, Krempler A, Triplett AA, et al. Cell cycle arrest and cell death are controlled by p53-dependent and p53-independent mechanisms in *TSG101*-deficient cells. *J Biol Chem*, 2004, 279: 35984-35994.
- Krempler A, Henry MD, Triplett AA, et al. Targeted deletion of the *TSG101* gene results in cell cycle arrest at G1/S and p53-independent cell death. *J Biol Chem*, 2002, 277: 43216-43223.
- Liu RT, Huang CC, You HL, et al. Overexpression of tumor susceptibility gene *TSG101* in human papillary thyroid carcinomas. *Oncogene*, 2002, 21: 4830 - 4837.
- Gayther SA, Barski P, Batley SJ, et al. Aberrant splicing of the *TSG101* and *FHIT* genes occurs frequently in multiple malignancies and in normal tissues and mimics alterations previously described in tumours. *Oncogene*, 1997, 15: 2119-26.
- Lin PM, Liu TC, Chang JG, et al. Aberrant *TSG101* transcripts in acute myeloid leukaemia. *Brit J Haematol*, 1998, 102: 753-758.

(上接 18 页)

- 19 Lin SF, Lin PM, Liu TC, *et al.* Clinical implications of aberrant TSG101 transcripts in acute myeloblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2000, 36:463-466.
- 20 Yun Oh, Monja LP, You HF. TSG101 is not mutated in lung cancer but a shortened transcript is frequently expressed in small cell lung cancer. *Oncogene*, 1998, 17:1141-1148.
- 21 Chang JG, Su TH, Wei HJ, *et al.* Analysis of TSG101 tumour susceptibility gene transcripts in cervical and endometrial cancers. *Br J Cancer*, 1999, 79:445-450.
- 22 Wagner KU, Dierisseau P, Rucker EB. 3rd, *et al.* Genomic architecture and transcriptional activation of the mouse and human tumor susceptibility gene TSG101: Common types of shorter transcripts are true alternative splice variants. *Oncogene*, 1998, 17: 2761-2770.
- 23 Wang Q, Driouch K, Courtois S, *et al.* Low frequency of TSG101/CC2 gene alterations in invasive human breast cancers. *Oncogene*, 1998, 16:677-679.
- 24 Bennett NA, Pattillo RA, Hsieh CY, *et al.* TSG101 expression in gynecological tumors: relationship to cyclin D1, cyclin E, p53 and p16 proteins. *Cell Mol Biol*, 2001, 47: 1187-93.
- 25 Ricki L. TSG101: An antiviral target with a murky past. *Scientist*. 2004, 18:24-25.
- 26 Watanabe M, Yanagi Y, Masuhiro Y, *et al.* A putative tumor suppressor, TSG101, acts as a transcriptional suppressor through Its coiled-coil domain. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 245: 900-905.

(收稿日期:2005-12-09)

(本文编辑:高巍)