

三联组氨酸核苷酸结合蛋白 1 与人类疾病

党永辉¹, 刘仲伟², 陈峰³, 郭坤⁴, 王家蓓⁵

¹西安交通大学医学部法医学院 卫生部法医学重点实验室 教育部环境与疾病相关基因重点实验室, 西安 710061

²陕西省人民医院心血管内科, 西安 710061

³南京医科大学法医学系, 南京 210029

⁴西安交通大学医学部 第一附属医院肝胆外科, 西安 710061

⁵Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Maryland Baltimore, Baltimore MD 21201

通信作者: 党永辉 电话: 029-82655237, 电子邮件: psydyh@mail.xjtu.edu.cn

摘要: 三联组氨酸核苷酸结合蛋白 1 (HINT1) 是三联组氨酸蛋白超家族成员之一, 三联组氨酸因为具有保守的核苷酸结合基序组氨酸-x-组氨酸-x-组氨酸-xx (x 代表 1 个疏水氨基酸) 而得名, HINT1 广泛参与肿瘤、神经精神疾病等人类疾病的病理生理过程。本文主要综述 HINT1 的结构、分布、酶活性基本功能, 以及与人类疾病的关联。

关键词: 三联组氨酸核苷酸结合蛋白 1; 肿瘤; 神经精神疾病; 2 型糖尿病; 肝脏缺血/再灌注; 肝纤维化

中图分类号: R394.3 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2014)04-0454-07

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2014.04.019

Histidine Triad Nucleotide-binding Protein 1 and Human Diseases

DANG Yong-hui¹, LIU Zhong-wei², CHEN Feng³, GUO Kun⁴, WANG Jia-bei⁵

¹College of Medicine & Forensics, Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Key Laboratory of the Health Ministry for Forensic Medicine, Key Laboratory of Environment and Genes Related to Diseases of the Education Ministry, Xi'an 710061, China

²Department of Cardiology, Shanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710061, China

³Department of Forensic Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

⁴Department of Hepatobiliary Surgery, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University Health Science Center, Xi'an 710061, China

⁵Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Maryland Baltimore, Baltimore MD 21201, USA

Corresponding author: DANG Yong-hui Tel: 029-82655237, E-mail: psydyh@mail.xjtu.edu.cn

ABSTRACT: Histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) is a member of a superfamily of histidine triad proteins named by the conserved nucleotide-binding motif histidine-x-histidine-x-histidine-xx, in which x represents hydrophobic amino acid. HINT1 is implicated in pathological progress of many human diseases including cancer and schizophrenia; however, little is known about the essential role and pathological consequences of HINT1 in cellular physiology and diseases. Therefore, we summarize the structure, distribution, and physio-

logical function of HINT1 in cells and tissues as well as the correlation between HINT1 and human diseases.

Key words: histidine triad nucleotide-binding protein 1; cancer; neuropsychiatric diseases; type 2 diabetes; hepatic ischemic/reperfusion; liver fibrosis

Acta Acad Med Sin, 2014,36(4):454-460

三联组氨酸核苷酸结合蛋白 1 概况

含三联组氨酸 (histidine triad, HIT) 域的蛋白构成酶类超家族, 共享组氨酸-x-组氨酸-x-组氨酸-xx 基序 (x 为疏水性氨基酸)。按酶活性分类, HIT 蛋白分为核苷氨基磷酸酯水解酶、二核苷酸水解酶、核苷转移酶。HIT 蛋白以组氨酸-x-组氨酸-x-组氨酸-xx 活性位点正对底物的 α -磷酸结合核苷酸。HIT 蛋白在进化中较为保守, 其超家族中超过 35 个成员已在包括细菌、古细菌、酵母、植物、线虫、果蝇和哺乳动物的 29 个物种中得以发现, 表明它行使着基本而重要的生理功能^[1]。人类基因组编码 7 个 HIT 蛋白, 可被分为 5 类, 即三联组氨酸核苷酸结合蛋白 (histidine triad nucleotide-binding protein, HINT)、半乳糖-1-磷酸尿苷酰基转移酶、Aprataxin、DcpS/DCS-1 以及脆性组氨酸三联体蛋白, 主要发挥核苷转移酶和水解酶的作用^[2-5]。

HINT (包括人类 HINT 和非人类 HINT) 是 HIT 超家族中的第 1 类。已经发现在得到全长测序的所有基因组中至少存在 1 个 HINT/Hint。人类基因组包括 3 个独立的基因, 分别编码 Hint1、Hint2 及 Hint3 基因产物。HINT1 蛋白编码基因位于人类染色体 5q31.2, 其基因序列全长 6 160 bp, 含有 3 个外显子, mRNA 序列由 782 个碱基组成, 编码产物是含 126 个氨基酸的细胞溶质蛋白, 相对分子质量约 14×10^3 ^[2,6]。晶体学和核磁共振波谱法结构研究结果表明, HINT1 属嘌呤核苷酸结合蛋白^[7-9]。HINT1 形成同源二聚体, 每一个亚单位结合 1 个核苷酸。1990 年 HINT1 被首度发现是蛋白激酶抑制剂^[10], 在早期文献中一直被当作蛋白激酶 C 抑制剂-1^[11-12]。然而其蛋白激酶 C 抑制作用现在被认为是存疑的, 也正因为如此, 蛋白激酶 C 抑制剂-1 被重新命名为 HINT1^[7]。

HINT1 的酶活性

研究显示 HINT1 能够水解在很多真核生物由 AMP-SO₄ 和 NH₃ 合成的细胞内溶质 AMP-NH₂^[13-15]。而组氨酸-丙氨酸突变使该酶的活性丧失, 因此其单

胺磷酸酯酶活性依赖于 HIT 域中的第 2 个组氨酸残基^[13]。AMP-NH₂ 的生理作用未知, 可能不是 HINT1 的天然底物。HINT1 能够水解结合于腺苷酸化蛋白赖氨酸残基的 AMP 加成化合物, 因而可能调控蛋白底物的核苷酸化^[2]。Chou 等^[16]应用敏感、连续的荧光方法测定氨基磷酸酯的水解活性以研究 HINT1 的底物特异性, HINT1 表现出对嘧啶氨基磷酸酯上嘌呤的优先结合特性。

使用纯化的赖氨酰-tRNA 合成酶, Chou 和 Wagner^[17]证实赖氨酰-AMP 是 HINT1 的底物, 这产生了酶的腺苷酸化形式。这一发现使人们注意到 HINT1 参与一系列细胞功能。氨酰-tRNA 合成酶是联合氨基酸与其相应同工 tRNA 形成氨酰-tRNAs 的重要酶, 这一反应通过形成氨酰-AMP 中间产物而进行。氨酰-tRNA 合成酶在调控转录、翻译、剪切、炎症、血管发生和凋亡中具有多种生理功能^[18]。几种氨酰-tRNA 合成酶 (E、I、L、R、Q、M、K、D) 与 3 种氨酰-tRNA 合成酶相互作用多功能蛋白 (aminoacyl-tRNA synthetase-interacting multifunctional proteins, AIMP) 1/p43、AIMP2/p38 以及 AIMP3/p18 关联而形成大分子复合物。AIMP1 是内皮单核细胞活化多肽 II 的前体, 是一种致炎性细胞因子, 可以增加成纤维细胞的增殖和胶原生成, 诱导内皮细胞的迁移, 并可激活巨噬细胞^[19]。AIMP2 是一种与 p53 相互作用的致凋亡因子^[20]。AIMP3 则是一种肿瘤抑制因子, 可以激活对受损 DNA 的修复^[18]。赖氨酰-tRNA 合成酶对于增加前述复合物的稳定性是必需的^[21]。研究显示人类赖氨酰-tRNA 合成酶可由多种细胞系分泌, 并与细胞表面趋化因子受体相互作用刺激肿瘤坏死因子的生成。色氨酰基-和酪氨酰基-tRNA 合成酶也可产生细胞因子, 但与以上复合物作用无关^[21-22]。

HINT1 与肿瘤

自 HINT1 发现以来, 首先发现其与肿瘤具有相关性, 因而该领域的研究相对较为深入。

HINT1 的抑癌基因作用 Su 等^[23]报道给予致癌物, Hint1 基因敲除小鼠更容易罹患肿瘤。不只是 Hint1

基因敲除 (KO, -/-) 小鼠, 杂合 (+/-) 小鼠同样比野生型 (WT, +/+) 小鼠更容易被诱导出乳腺和卵巢肿瘤, 这意味着 HINT1 是单倍剂量不足肿瘤抑制因子^[24]。

有研究表明在 HINT1、赖氨酰-tRNA 合成酶、黑色素瘤基因小眼畸形转录因子 (microphthalmia transcription factor, MITF) (MITF 表达可以转化人类原初黑色素细胞, 并增加其化学抗性^[25]) 以及在真核细胞广泛表达的癌基因上游刺激因子 2 (upstream stimulatory factor 2, USF2)^[26-27] 之间存在着一种功能性的多种蛋白交互作用。赖氨酰-tRNA 合成酶除了在 tRNA 氨酰化中发挥作用, 同时还能产生信号分子二腺苷四磷酸盐^[28]。HINT1 与 MITF 和 USF2 相互作用并抑制其活性, 进而发挥抑制肿瘤发生的作用, 而二腺苷四磷酸盐结合于 HINT1, 使 HINT1 从 MITF、USF2 上解离进而被激活。

HINT1 的启动子在肝细胞癌中通常高度甲基化, 保持 HINT1 在肿瘤组织中的低表达状态^[29]。因此 HINT1 名列易受 DNA 启动子区甲基化状态影响 (使转录失活) 的肿瘤抑制基因名单^[30]。HINT1 启动子区高甲基化的程度与肝细胞癌的预后相关^[31]。HINT1 基因的甲基化程度越高, HINT1 蛋白的表达水平越低, 肝细胞癌的预后越差。Calvisi 等^[31] 的研究表明 HINT1 影响 S 期激酶相关蛋白 2 的活性, 进而促进细胞周期调节蛋白 p27^{KIP1} 降解, 这些都是肝细胞癌预后不良的特征。另外, HINT1 参与 DNA 双链断裂修复^[32], 而这一发现很可能会改变 HINT1 肿瘤抑制因子的属性。在电离辐射诱导 DNA 受损后小鼠 Hint1 与 γ -组蛋白 2AX 和运动失调性毛细血管扩张症变异蛋白激酶复合物相互作用, 导致两种蛋白被活化并募集于 DNA 断裂点参与 DNA 的损伤修复。Hint1 敲除使得胚胎成纤维细胞对于电离辐射造成的细胞毒性和细胞凋亡效应更加耐受^[23], 这可能与 Hint1 对 γ -组蛋白 2AX 和运动失调性毛细血管扩张症变异的调控作用缺失有关^[32]。

HINT1 介导的信号转导通路及对肿瘤细胞周期机制的影响 肿瘤是一类多步骤发生、多基因突变所致的细胞克隆性、进化性疾病, 同时也是一类细胞周期疾病。Hint1 的抑癌机制与许多细胞内的信号转导通路以及肿瘤细胞周期机制有关。有研究显示 Hint1 结合于富含 SH3 结构域蛋白 (protein “plenty of SH3 domains”, POSH), POSH 是一种支架蛋白, 参与由 Rac1、混合谱系激酶 3 (mixed lineage kinase 3, MLK3)、促分裂原活化蛋白激酶 4/7 和 Jun 氨基末端激酶

1/2 形成的复合物^[33-34]。POSH 能够激活 JNK 并引起细胞凋亡, 同时它的异位表达可以激活细胞核因子- κ B 信号通路, 从而促进 p65 往核内转运, 增强目的基因的表达^[35]。另有研究表明, POSH 的过度表达能够促进神经元的凋亡^[36], 而用反义寡核苷酸和 siRNA 沉默 POSH 能抑制 JNK 活性和由撤回神经生长因子介导的神经元细胞凋亡^[36], 同时可通过抑制混合谱系激酶 3-促分裂原活化蛋白激酶 4-Jun 氨基末端激酶信号通路和细胞凋亡蛋白酶 3 活性来预防局部缺血性损伤^[37]。从另一个方面看, 凋亡也可以增加 POSH 和 MLKs 在细胞内的表达^[38]。Hint1/POSH 的交互作用显著降低 JNK2 磷酸化活化蛋白 1 (癌细胞中的一种重要转录因子^[33]) 的能力从而抑制癌细胞的增殖。除了抑制活化蛋白-1 的转录活性之外, HINT1 也可以与 S 期激酶相关蛋白 2-SCF 泛素连接酶复合物相互作用, 并抑制这一复合物的形成, 调控细胞周期调节蛋白 p27^{KIP1} 的泛素化水平影响细胞周期^[39]。

HINT1 通过与细胞周期调节蛋白依赖激酶 Cdk7 相互作用而调控基础转录因子 TFIIH 与靶基因的结合^[13,40]。利用酵母杂交实验也证实了 Hint1 和 Kin28 之间 (在哺乳动物分别是 HINT1 和 Cdk7) 相互作用, 同时破坏 Hint1 和 Kin28 之间的相互作用会导致细胞周期延长和菌落形成减少^[40]。但是, Hint1^{-/-} 小鼠未能表现出与 Hint1 调控 Cdk7 活性作用相一致的表型^[41]。

Weiske 和 Huber^[42] 证实 HINT1 与 β -连环蛋白配体 Pontin 和 Reptin 之间存在相互作用, 从而抑制三元复合物因子 (ternary complex factor, TCF)- β -连环蛋白的转录活性, 进而抑制 Wnt 信号通路靶基因, 如 axin2 和细胞周期蛋白 D1 的表达。免疫沉淀实验结果显示, HINT1 不能直接与 β -连环蛋白或者 LEF-1 结合, 不影响 LEF-1/ β -连环蛋白的相互作用, 也不干扰 Pontin 或 Reptin 与 β -连环蛋白的结合, 确切来说, HINT1 干扰 Pontin/Reptin 复合物, 能够结合于组蛋白乙酰转移酶 Tip60^[43]。这个结果表明 HINT1/Tip60 复合物至少对一部分 TCF/ β -连环蛋白靶基因具有抑制作用。

将 HINT1 瞬时转染于 SW480 和 MCF-7 细胞, 可以引起 p53、Bax 表达增加以及 Bcl-2 表达减少, 促进细胞凋亡, 而 HINT1 蛋白的下调则降低 p53 和 Bax 的表达, 进一步研究表明 HINT1 与 Tip60 形成复合物可以与 Bax 的启动子结合而激活其转录活性^[44]。

HINT1 与神经精神疾病

HINT1 在中枢神经系统广泛表达^[45-47], 提示它在

正常神经元生理功能或在神经精神疾病病理条件下可能发挥重要作用。HINT1 基因位于 5q31.2 遗传位点内,这一区域与精神分裂症关联^[48-49]。Vawter 等^[50-51]采用芯片技术筛选显示 HINT1 mRNA 在精神分裂症患者背外侧前额皮质 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 表达水平较低,这一发现为其随后的 RT-PCR 和原位杂交实验所进一步证实^[52]。另一项对染色体 5q22-33 区域进行的精确定位研究显示 SPEC2/PDZ-GEF2/AC-SL6 区域单体型与精神分裂症关联,而 Hint1 基因位于这一区域中^[53]。此后利用患者群体和患者死后脑组织的多项研究均提示这种关联的存在^[6,54-55],而这种关联呈性别特异性,仅与男性患者有关^[6,52-53]。缺乏 Hint1 的小鼠对甲基苯丙胺和多巴胺受体激动剂阿扑吗啡的自主活动反应增强,表明缺乏 Hint1 导致突触后水平多巴胺传递的异常^[56],这也是精神分裂症可能的发病原因之一^[57]。

最近,人类 Hint 功能丧失已被认为是遗传性周围神经病的原因。一项对 33 个无关核心家庭 50 例患者的全基因组单核苷酸多态性分析表明,人类 Hint1 活性的丧失与具有神经肌强直表现的常染色体隐性轴突神经病变这一遗传性周围神经病存在强烈关联,成为第 1 个被发现与人类 Hint1 酶活性相关的疾病表型^[45]。此外还发现 HINT1 调制精神活性物质的效应。HINT1 与 μ 阿片受体特异性相互作用,缓和蛋白激酶 C 调节的 μ 阿片受体的磷酸化和脱敏^[58]。基因关联研究表明 Hint1 基因变异与尼古丁依赖有关^[59]。缺乏 HINT1 的小鼠基础痛阈增加,吗啡诱导的镇痛效应增强,对吗啡的耐受增加^[58]。

HINT1 在调制情绪行为中也发挥重要作用。HINT1 在双相障碍患者 DLPFC 脑组织中表达下降^[60],在抑郁症患者 DLPFC 表达上升^[61];而 HINT1^{-/-}小鼠则存在躁狂样表现^[62],且焦虑样行为增加,在不良环境条件下,情绪唤醒程度升高^[62-64]。另外,HINT1 蛋白还被发现在 Down's 综合征胎儿脑中下调^[65]。

HINT1 与其他疾病

糖尿病 Chu 等^[66]采用弱阳离子交换磁珠法纯化样本,基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱方法检测来自 28 份 2 型糖尿病患者和 29 份健康个体随机尿样本,结果显示与健康对照相比,3 种不同表达的肽在 2 型糖尿病中减少,其中一种被鉴定为 HINT1,研究人员据此认为 HINT1 可被视为区分 2 型糖尿病患者和健

康对照的潜在生物标志物。

肝脏缺血/再灌注 在医学研究中,寻求能够降低缺血/再灌注 (ischemia/reperfusion, I/R) 损伤的细胞通路一直是个前沿问题,其临床需求十分迫切。Martin 等^[67]对 Hint1 KO 以及 WT 小鼠 (外购) 进行 70% 肝脏缺血后再灌注 3 或 24 h,结果显示与对照组相比,I/R 后,Hint1 KO 小鼠血清转氨酶、肝实质坏死、肝细胞凋亡显著减少,细胞凋亡蛋白 Bax 表达减少 2 倍以上;而 WT 小鼠活性氧和血红素加氧酶-1 表达增加,KO 小鼠未见增加;KO 小鼠磷酸化 Src 和 p65 核转运增加,磷酸化 c-Jun 核表达减少。Hint1 KO 小鼠保护性细胞因子白细胞介素 6 和白细胞介素-10 水平增加,增加 KO 小鼠 I/R 后的存活率,KO 小鼠 Kupffer 细胞受脂多糖刺激后活化细胞数比对照细胞少,这一实验说明 Hint1 蛋白能够影响 I/R 损伤过程,在治疗过程中降低 Kupffer 细胞中 Hint1 的表达可能会发挥限制损伤程度的作用。

肝纤维化 转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 是参与肝纤维化的主要信号通路,而 Wnt 信号通路在肝纤维化的发展中也发挥重要作用。因此,Wu 等^[68]利用人类 Hint1 重组蛋白对四氯化碳诱发的大鼠肝纤维化进行干预并探讨其机制:实验中大鼠被随机分为正常对照组、肝纤维化模型组以及重组人类 Hint1 (50、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 干预组,4 周干预后,对重组人类 Hint1 干预组大鼠的组织病理学分析表明肝纤维化显著减少,羟脯氨酸水平较低,其潜在机制可能与重组人类 Hint1 抑制肝组织 α -平滑肌肌动蛋白表达,降低 TGF- β 1/Smad3 和 β -连环蛋白/细胞周期蛋白 D1 信号通路活性有关;然而,研究也显示重组人类 Hint1 能够激活 TGF- β 1 信号通路 Smad7 的表达,可能是一种代偿机制,这一研究结果表明 Hint1 或可作为治疗肝纤维化的靶点分子。

综上,HINT1 广泛参与肿瘤、神经精神疾病等人类疾病的病理生理过程。其中,探究 HINT1 酶活性、肿瘤抑制、神经病理之间的内在联系是一个重要的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Seraphin B. The HIT protein family: a new family of proteins present in prokaryotes, yeast and mammals [J]. DNA Seq, 1992, 3(3):177-179.
- [2] Brenner C. Hint, Fhit, and Galt: function, structure, e-

- volution, and mechanism of three branches of the histidine triad superfamily of nucleotide hydrolases and transferases [J]. *Biochemistry*, 2002, 41(29):9003-9014.
- [3] Kijas AW, Harris JL, Harris JM. Aprataxin forms a discrete branch in the HIT (histidine triad) superfamily of proteins with both DNA/RNA binding and nucleotide hydrolase activities [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(20):13939-13948.
- [4] Liu HD, Rodgers ND, Jiao X, et al. The scavenger mRNA decapping enzyme DcpS is a member of the HIT family of pyrophosphatases [J]. *EMBO J*, 2002, 21(17):4699-4708.
- [5] Kwasnicka DA, Krakowiak A, Thacker C, et al. Coordinate expression of NADPH-dependent flavin reductase, Fre-1, and Hint-related 7meGMP-directed hydrolase, DCS-1 [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(40):39051-39058.
- [6] Chen Q, Wang X, O'neill FA, et al. Is the histidine triad nucleotide-binding protein 1 (HINT1) gene a candidate for schizophrenia? [J]. *Schizophr Res*, 2008, 106(2/3):200-207.
- [7] Brenner C, Garrison P, Gilmour J, et al. Crystal structures of HINT demonstrate that histidine triad proteins are GalT-related nucleotide-binding proteins [J]. *Nat Struct Biol*, 1997, 4(3):231-238.
- [8] Gilmour J, Liang N, Lowenstein JM. Isolation, cloning and characterization of a low-molecular-mass purine nucleoside- and nucleotide-binding protein [J]. *Biochem J*, 1997, 326 (Pt 2):471-477.
- [9] Bai GY, Feng B, Wang JB, et al. Studies on ligand binding to histidine triad nucleotide binding protein 1 [J]. *Bioorg Med Chem*, 2010, 18(18):6756-6762.
- [10] Pearson JD, Dewald DB, Mathews WR, et al. Amino acid sequence and characterization of a protein inhibitor of protein kinase C [J]. *J Biol Chem*, 1990, 265(8):4583-4591.
- [11] Huebner K, Saldivar JC, Sun J, et al. Hits, fhits and Nits: beyond enzymatic function [J]. *Adv Enzyme Regul*, 2011, 51(1):208-217.
- [12] Martin J, St-Pierre MV, Dufour JF. Hit proteins, mitochondria and cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1807(6):626-632.
- [13] Bieganski P, Garrison PN, Hodawadekar SC, et al. Adenosine monophosphoramidase activity of Hint and Hnt1 supports function of Kin28, Ccl1, and Tfb3 [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(13):10852-10860.
- [14] Fankhauser H, Berkowitz GA, Schiff JA. A nucleotide with the properties of adenosine 5' phosphoramidate from chlorella cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1981, 101(2):524-532.
- [15] Fankhauser H, Schiff JA, Garber LJ. Purification and properties of adenylyl sulphate: ammonia adenylyltransferase from chlorella catalysing the formation of adenosine 5'-phosphoramidate from adenosine 5'-phosphosulphate and ammonia [J]. *Biochem J*, 1981, 195(3):545-560.
- [16] Chou TF, Baraniak J, Kaczmarek R, et al. Phosphoramidate pronucleotides: a comparison of the phosphoramidase substrate specificity of human and Escherichia coli histidine triad nucleotide binding proteins [J]. *Mol Pharm*, 2007, 4(2):208-217.
- [17] Chou TF, Wagner CR. Lysyl-tRNA synthetase-generated lysyl-adenylate is a substrate for histidine triad nucleotide binding proteins [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(7):4719-4727.
- [18] Park SG, Ewalt KL, Kim S. Functional expansion of aminoacyl-tRNA synthetases and their interacting factors: new perspectives on housekeepers [J]. *Trends Biochem Sci*, 2005, 30(10):569-574.
- [19] Shalak V, Kaminska M, Mitnacht-Kraus R, et al. The EMAP-II cytokine is released from the mammalian multisynthetase complex after cleavage of its p43/proEMAP-II component [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(26):23769-23776.
- [20] Han JM, Park BJ, Park SG, et al. AIMP2/p38, the scaffold for the multi-tRNA synthetase complex, responds to genotoxic stresses via p53 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(32):11206-11211.
- [21] Han JM, Lee MJ, Park SG, et al. Hierarchical network between the components of the multi-tRNA synthetase complex: implications for complex formation [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(50):38663-38667.
- [22] Park SG, Kim HJ, Min YH, et al. Human lysyl-tRNA synthetase is secreted to trigger proinflammatory response [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(18):6356-6361.
- [23] Su T, Suzui M, Wang L, et al. Deletion of histidine triad nucleotide-binding protein 1/PKC-interacting protein in mice enhances cell growth and carcinogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(13):7824-7829.
- [24] Li H, Zhang Y, Su T, et al. Hint1 is a haplo-insufficient tumor suppressor in mice [J]. *Oncogene*, 2006, 25(5):713-721.
- [25] Garraway LA, Widlund HR, Rubin MA, et al. Integrative genomic analyses identify MITF as a lineage survival oncogene amplified in malignant melanoma [J]. *Nature*, 2005, 436(747):117-122.
- [26] Yannay-Cohen N, Razin E. Translation and transcription: the dual functionality of LysRS in mast cells [J]. *Mol Cells*, 2006, 22(2):127-132.
- [27] Szentirmay MN, Yang HX, Pawar SA, et al. The IGF2 receptor is a USF2-specific target in nontumorigenic mammary epithelial cells but not in breast cancer cells [J]. *J Biol Chem*,

- 2003, 278(39):37231-37240.
- [28] Wahab SZ, Yang DC. Synthesis of diadenosine 5', 5'''-P1, P4-tetraphosphate by lysyl-tRNA synthetase and a multienzyme complex of aminoacyl-tRNA synthetases from rat liver [J]. *J Biol Chem*, 1985, 260(9):5286-5289.
- [29] Zhang YJ, Li HY, Wu HC, et al. Silencing of *hint1*, a novel tumor suppressor gene, by promoter hypermethylation in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2009, 275(2):277-284.
- [30] Yang B, Guo M, Herman JG, et al. Aberrant promoter methylation profiles of tumor suppressor genes in hepatocellular carcinoma [J]. *Am J Pathol*, 2003, 163(3):1101-1107.
- [31] Calvisi DF, Ladu S, Pinna F, et al. SKP2 and CKS1 promote degradation of cell cycle regulators and are associated with hepatocellular carcinoma prognosis [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5):1816-1826.
- [32] Li HY, Balajee AS, Su T, et al. The HINT1 tumor suppressor regulates both gamma-H2AX and ATM in response to DNA damage [J]. *J Cell Biol*, 2008, 183(2):253-265.
- [33] Wang L, Zhang Y, Li H, et al. Hint1 inhibits growth and activator protein-1 activity in human colon cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(10):4700-4708.
- [34] Kukekov NV, Xu Z, Greene LA. Direct interaction of the molecular scaffolds POSH and JIP is required for apoptotic activation of JNKs [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(22):15517-15524.
- [35] Tapon N, Nagata K, Lamarche N, et al. A new Rac target POSH is an SHS-containing scaffold protein involved in the JNK and NF-kappa B signalling pathways [J]. *EMBO J*, 1998, 17(5):1395-1404.
- [36] Xu Z, Kukekov NV, Greene LA. POSH acts as a scaffold for a multiprotein complex that mediates JNK activation in apoptosis [J]. *EMBO J*, 2003, 22(2):252-261.
- [37] Zhang QG, Wang RM, Yin XH, et al. Knock-down of POSH expression is neuroprotective through down-regulating activation of the MLK3-MKK4-JNK pathway following cerebral ischaemia in the rat hippocampal CA1 subfield [J]. *J Neurochem*, 2005, 95(3):784-795.
- [38] Xu ZH, Kukekov NV, Greene LA. Regulation of apoptotic c-Jun N-terminal kinase signaling by a stabilization-based feed-forward loop [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(22):9949-9959.
- [39] Cen B, Deguchi A, Weinstein IB. Activation of protein kinase G increases the expression of p21CIP1, p27KIP1, and histidine triad protein 1 through Sp1 [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(13):5355-5362.
- [40] Korsisaari N, Makela TP. Interactions of Cdk7 and kin28 with *hint/PKCI-1* and *Hnt1* histidine triad proteins [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(45):34837-34840.
- [41] Korsisaari N, Rossi DJ, Luukko K, et al. The histidine triad protein *Hint* is not required for murine development or Cdk7 function [J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(11):3929-3935.
- [42] Weiske J, Huber O. The histidine triad protein *Hint1* interacts with *Pontin* and *Reptin* and inhibits TCF-beta-catenin-mediated transcription [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(Pt 14):3117-3129.
- [43] Huber O, Weiske J. Beta-catenin takes a HIT [J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(10):1326-1331.
- [44] Weiske J, Huber O. The histidine triad protein *Hint1* triggers apoptosis independent of its enzymatic activity [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(37):27356-27366.
- [45] Zimon M, Baets J, Almeida-Souza L, et al. Loss-of-function mutations in HINT1 cause axonal neuropathy with neuro-myotonia [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(10):1080-1083.
- [46] Klein MG, Yao Y, Slosberg ED, et al. Characterization of PKCI and comparative studies with FHIT, related members of the HIT protein family [J]. *Exp Cell Res*, 1998, 244(1):26-32.
- [47] Liu Q, Puche AC, Wang JB. Distribution and expression of protein kinase C interactive protein (PKCI/HINT1) in mouse central nervous system (CNS) [J]. *Neurochem Res*, 2008, 33(7):1263-1276.
- [48] Baron M. Genetics of schizophrenia and the new millennium: progress and pitfalls [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 68(2):299-312.
- [49] Straub RE, Maclean CJ, Oneill FA, et al. Support for a possible schizophrenia vulnerability locus in region 5q22-31 in Irish families [J]. *Mol Psychiatry*, 1997, 2(2):148-155.
- [50] Vawter MP, Barrett T, Cheadle C, et al. Application of cDNA microarrays to examine gene expression differences in schizophrenia [J]. *Brain Res Bull*, 2001, 55(5):641-650.
- [51] Vawter MP, Crook JM, Hyde TM, et al. Microarray analysis of gene expression in the prefrontal cortex in schizophrenia: a preliminary study [J]. *Schizophr Res*, 2002, 58(1):11-20.
- [52] Vawter MP, Shannon Weickert C, Ferran E, et al. Gene expression of metabolic enzymes and a protease inhibitor in the prefrontal cortex are decreased in schizophrenia [J]. *Neurochem Res*, 2004, 29(6):1245-1255.
- [53] Chen XN, Wang X, Hossain S, et al. Haplotypes spanning SPEC2, PDZ-GEF2 and ACSL6 genes are associated with schizophrenia [J]. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(22):3329-3342.
- [54] Varadarajulu J, Schmitt A, Falkai P, et al. Differential expression of HINT1 in schizophrenia brain tissue [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(2):167-172.

- [55] Kurotaki N, Tasaki S, Mishima H, et al. Identification of novel schizophrenia loci by homozygosity mapping using DNA microarray analysis [J]. *PLoS One*, 2011, 6(5):e20589.
- [56] Barbier E, Zapata A, Oh E, et al. Supersensitivity to amphetamine in protein kinase-C interacting protein/HINT1 knockout mice [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(8):1774-1782.
- [57] Ross CA, Margolis RL, Reading SA, et al. Neurobiology of schizophrenia [J]. *Neuron*, 2006, 52(1):139-153.
- [58] Guang W, Wang HY, Su T, et al. Role of mPKCI, a novel mu-opioid receptor interactive protein, in receptor desensitization, phosphorylation, and morphine-induced analgesia [J]. *Mol Pharmacol*, 2004, 66(5):1285-1292.
- [59] Jackson KJ, Chen Q, Chen J, et al. Association of the histidine-triad nucleotide-binding protein-1 (HINT1) gene variants with nicotine dependence [J]. *Pharmacogenomics J*, 2011, 11(4):251-257.
- [60] Elashoff M, Higgs BW, Yolken RH, et al. Meta-analysis of 12 genomic studies in bipolar disorder [J]. *J Mol Neurosci*, 2007, 31(3):221-243.
- [61] Martins-de-Souza D, Guest PC, Harris L, et al. Identification of proteomic signatures associated with depression and psychotic depression in post-mortem brains from major depression patients [J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2(3):e87.
- [62] Barbier E, Wang JB. Anti-depressant and anxiolytic like behaviors in PKCI/HINT1 knockout mice associated with elevated plasma corticosterone level [J]. *BMC Neurosci*, 2009, 10(1):132.
- [63] Jackson KJ, Wang JB, Barbier E, et al. Acute behavioral effects of nicotine in male and female HINT1 knockout mice [J]. *Genes Brain Behav*, 2012, 11(8):993-1000.
- [64] Varadarajulu J, Lebar M, Krishnamoorthy GA, et al. Increased anxiety-related behaviour in Hint1 knockout mice [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 220(2):305-311.
- [65] Weitzdoerfer R, Stolzlechner D, Dierssen M, et al. Reduction of nucleoside diphosphate kinase B, Rab GDP-dissociation inhibitor beta and histidine triad nucleotide-binding protein in fetal Down syndrome brain [J]. *J Neural Transm Suppl*, 2001, 61:347-359.
- [66] Chu L, Fu G, Meng Q, et al. Identification of urinary biomarkers for type 2 diabetes using bead-based proteomic approach [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101(2):187-193.
- [67] Martin J, Romanque P, Maurhofer O, et al. Ablation of the tumor suppressor histidine triad nucleotide binding protein 1 is protective against hepatic ischemia/reperfusion injury [J]. *Hepatology*, 2011, 53(1):243-252.
- [68] Wu F, Huang SF, Zhu NL, et al. Recombinant human histidine triad nucleotide-binding protein 1 attenuates liver fibrosis induced by carbon tetrachloride in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(4):1023-1028.

(收稿日期: 2014-02-12)