

# PER3 基因与肿瘤

廖绍光 王雅杰

绝大多数生物体在生理和行为上都具有昼夜节律的特征。昼夜节律系统对生物体的各种生理和行为节律进行调节。在分子水平上,一系列相互偶联的转录反馈环路组成了驱动周期变化的核心生物钟<sup>[1]</sup>。在哺乳动物中,昼夜节律系统是按级由振荡器进行信号传递的。研究证实,昼夜节律起搏器即内源性节律定位于下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)<sup>[2]</sup>。SCN 接受眼睛的特殊光感受器接受到的昼夜光强度变化信号,再通过多种神经投射通路或激素调节控制外周组织的节律。当环境周期信号传入到振荡器后,通过一系列机制调节相关蛋白质的表达,使其浓度以 24h 为周期振荡,从而调节效应器的昼夜节律<sup>[3]</sup>。生物钟运转的分子机制,就是通过调控昼夜节律的生物钟基因所编码的蛋白质在与环境共同作用后的表达,这些蛋白质表达的变化产生内源性节律,从而调节 SCN 和外周组织的分子时钟。研究表明,SCN 的功能障碍会促进肿瘤的生长<sup>[4]</sup>。

## 一、PER3 基因的功能

Period 基因(周期基因)家族是生物节律调节机制中的中心成分,发挥着重要作用。目前,已经确证人类有 4 种 PER 蛋白(PER1、PER2、PER3、PER4)。PER3 基因是人类 Period 基因家族中最重要的一员,参与生物节律调控的重要过程。在昼夜节律系统的主反馈环中,PER 和 CRY 形成异源二聚体接受负反馈信号,进入细胞核后,通过 CLOCK/BMAL1 介导转录抑制,并促进昼夜节律信号的输出<sup>[2]</sup>。研究发现,生物体中 PER1 和 PER2 基因中至少有一个维持功能才能保持昼夜节律;若 PER1/PER2 同时被敲除,只有 PER3 基因存在不能形成正常昼夜节律;而 PER3 基因敲除的小鼠仍然能够维持昼夜节律;因此,认为 PER3 基因的表达蛋白是生物钟基因转录复合物的成

分之一,但不是小鼠昼夜节律的必须蛋白<sup>[5]</sup>。

## 二、PER3 基因多态性

人类的 PER3 基因位于染色体 1p36,基因长度为 60475bp,mRNA 长 6203bp,共有 21 个外显子,编码 1201 个氨基酸<sup>[6]</sup>。Ebisawa 等<sup>[7]</sup>发现了 PER3 的长度多态性,是第 18 外显子中的 54 个碱基的 4 次或 5 次的非直接重复序列,即串联重复多态性(variable number tandem repeat, VNTR)。PER3 基因的 VNTR 是在第 18 外显子中的长度变化,由编码了 18 个氨基酸的 54 个碱基重复 4 次或 5 次的两种等位基因,这种长度变化位于理论上的磷酸化结构域的编码区。不是所有生物中都存在 PER3 基因的 VNTR,研究发现,该串联重复多态性可能是灵长类动物所特有的多态性<sup>[8]</sup>。

## 三、PER3 基因多态性与肿瘤易感性

昼夜节律周期调控基因也参与调节包括细胞增殖、细胞周期调控以及细胞凋亡等重要生物通路。昼夜节律基因突变也可以导致其他调控基因失调,而参与肿瘤的发生。Zhu 等<sup>[9]</sup>在 389 名高加索病例和 432 名高加索正常人对照中研究发现,PER3 基因多态性与绝经前的妇女乳腺癌风险增加相关,提示 PER3 有可能成为女性乳腺癌的肿瘤标志。而在 Chu 等<sup>[10]</sup>对中国前列腺癌患者的研究中显示,含 PER3 基因多态性的人群前列腺癌发病率较正常人群高,但这种差异不具有统计学意义。

## 四、PER3 基因表达与肿瘤

研究发现,PER3 基因在多种肿瘤组织中表达异常。Chen 等<sup>[11]</sup>对 55 例台湾地区女性乳腺癌病例研究发现,与附近正常组织细胞相比,大部分(>95%)乳腺癌细胞中 PER1、2、3 均有表达异常。在最近的一项研究中,多种节律基因,包括 PER3 的表达在结直肠癌中都有降低<sup>[12]</sup>。Lin 等<sup>[13]</sup>的研究中也发现,节律基因,包括 PER3,在肝癌中的表达均有不同程度的下降,这种表达下降不是由突变造成的,而是与启动子甲基化的原因有关。同时,PER3 基因在头颈部鳞癌等肿瘤中表达均有降低<sup>[14]</sup>。PER3 基因的表达

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072175;81102010);上海市科委基金资助项目(06DZ19505;114119a7500);上海市卫生局科研项目资助(2009113;2011198);上海市重点学科建设项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,博士生导师,教授,电子信箱:yajiewa0459@163.com

改变也与肿瘤的临床病理特征及预后相关。在结直肠癌中,肿瘤组织中 PER3 的低表达与患者较差的预后显著相关<sup>[12]</sup>。Climent 等<sup>[15]</sup>证实,在接受他莫昔芬治疗的 ER 表达阳性乳腺癌患者中,PER3 基因表达下降与肿瘤复发直接相关;而 PER3 基因的 mRNA 水平下降预示着较差的预后,尤其是对于 ER 表达阳性及 luminal A 型或 ERBB2 表达阳性的乳腺癌患者。在头颈部鳞癌中,PER3 基因表达降低预示着更晚的肿瘤分期,更大的肿瘤体积,更深的肿瘤浸润以及更差的预后<sup>[14]</sup>。许多研究也发现了 PER3 基因表达对抗肿瘤药物作用影响。在 Sato 等<sup>[16]</sup>的研究中,用 siRNA 在牙龈癌细胞 CA9-22 中抑制 PER3 的表达,会降低顺铂作用后 CA9-22 细胞的凋亡率。Suzuki 等发现,用 TNF- $\alpha$  作用于胰腺癌细胞,在抑制胰腺癌细胞增殖的同时细胞中 PER1 和 PER3 的表达均有下降;用 siRNA 干扰 PER1 基因表达后,可抑制胰腺癌细胞增殖,但 PER3 基因表达的抑制则对胰腺癌细胞增殖无明显影响。研究显示,多种生物钟蛋白在 DNA 损伤修复过程中也起着重要作用。其中的 PER1 基因通过调控细胞增殖和凋亡,参与 DNA 损伤修复通路,维持基因组稳定性,从而参与肿瘤的发生发展过程。由于 PER1 和 PER3 蛋白的核定位需要二者的二聚化。因此,PER3 基因在 DNA 损伤修复中也可能起到重要作用。研究发现,在 DNA 发生双链断裂损伤时,如用 RNA 干扰技术沉默 PER3 基因表达,则 Chk2 蛋白无法被激活。进一步研究显示,PER3 蛋白与 Chk2 蛋白之间可能存在着物理相互作用;反之,PER3 的过表达,则可使 Chk2 蛋白在无 DNA 损伤的情况下激活。因此,PER3 基因在 DNA 损伤修复中可能起着重要的作用。

## 五、展 望

DNA 损伤修复是肿瘤形成过程中的关键环节,并在许多抗肿瘤药物的作用中起着关键的作用。近期的研究揭示了 PER3 基因在 DNA 损伤修复通路中的重要地位,因此对 PER3 基因在 DNA 损伤修复中的进一步研究具有重要的意义,有助于对肿瘤的预后判断及治疗药物的选择。同时,需要更多大样本的研究明确 PER3 基因与肿瘤易感性及肿瘤药物敏感性、肿瘤预后等的关系。研究证明,PER3 基因不仅在人类昼夜节律中起着重要的作用,而且在肿瘤的发生发展过程中有重要作用。PER3 基因有可能成为肿瘤预后判断和药物选择的新标志物,并且有可能成为肿瘤治疗的新靶点。

## 参考文献

- Lowrey PL, Takahashi JS. Mammalian circadian biology: elucidating genome-wide levels of temporal organization[J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2004, 5: 407-441
- Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing on mammals[J]. *Nature*, 2002, 418(6901): 935-941
- Takahashi JS, Shimomura K, Kumar V. Searching for genes underlying behavior: lessons from circadian rhythms[J]. *Science*, 2008, 7(322): 909-912
- Fili PE, King VM, Li X, et al. Host circadian clock as a control point in tumor progression[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94(9): 690-697
- Bae K, Jin X, Maywood ES, et al. Differential functions of mPer1, mPer2, and mPer3 in the SCN circadian clock[J]. *Neuron*, 2001, 30(2): 525-536
- Pereira DS, Tufik S, Pedrazzoli M. Timekeeping molecules: implications for circadian phenotypes[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2009, 31(1): 63-71
- Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, et al. Association of structural polymorphisms in the human period3 gene with delayed sleep phase syndrome[J]. *EMBO Rep*, 2001, 2(4): 342-346
- Jenkins A, Archer SN, von Schantz M. Expansion during primate radiation of a variable number tandem repeat in the coding region of the circadian clock gene Period3[J]. *J Biol Rhythms*, 2005, 20(5): 470-472
- Zhu Y, Brown HN, Zhang YW, et al. Period3 structural variation: a circadian biomarker associated with breast cancer in young women[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre*, 2005, 14(1): 268-270
- Chu LW, Zhu Y, Yu K, et al. Variants in circadian genes and prostate cancer risk: a population-based study in China[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2008, 11(4): 342-348
- Chen ST, Choo KB, Hou MF, et al. Deregulated expression of the PER1, PER2 and PER3 genes in breast cancers[J]. *Carcinogenesis*, 2005, 26(7): 1241-1246
- Mazzocchi G, Panza A, Valvano MR, et al. Clock gene expression levels and relationship with clinical and pathological features in colorectal cancer patients[J]. *Chronobiol Int*, 2011, 28(10): 841-851
- Lin YM, Chang JH, Yeh KT, et al. Disturbance of circadian gene expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Carcinog*, 2008, 47(12): 925-933
- Hsu CM, Lin SF, Lu CT, et al. Altered expression of circadian clock genes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2012, 33(1): 149-155
- Climent J, Perez-Losada J, Quigley DA, et al. Deletion of the PER3 gene on chromosome 1p36 in recurrent ER-positive breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23): 3770-3778
- Sato F, Wu Y, Bhawal UK, et al. PERIOD1 (PER1) has anti-apoptotic effects, and PER3 has pro-apoptotic effects during cisplatin (CDDP) treatment in human gingival cancer CA9-22 cells[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(11): 1747-1758

(收稿日期: 2012-05-24)

(修回日期: 2012-06-14)