

- nephrolithotomy with ultrasonography guided renal access; experience from over 300 cases [J]. BJU, 2005, 96 (6):875-878.
- [3] Durkee CT, Balcom A. Surgical management of urolithiasis [J]. *Pediatr Clin North Am*, 2006, 53(3):465-477.
- [4] Karacalar S, Bilen CY, Sarihasan B, et al. Spinal-epidural anesthesia versus general anesthesia in the management of percutaneous nephrolithotripsy [J]. *J Endourol*, 2009, 23 (10):1591-1597.
- [5] 王立文, 梁华, 贺雅琳, 等. 不同麻醉方法行经皮肾镜钬激光碎石术等临床观察 [J]. *西北国防医学杂志*, 2009, 30 (4):262-264.
- [6] 张美兰, 冉蓉, 印春铭. 不同麻醉方法用于经皮肾镜碎石术等麻醉效果及安全分析 [J]. *辽宁中医学院学报*, 2006, 8(3):10-16.
- [7] 黄孙标, 廖永福, 张华. 经皮肾镜超声碎石术的麻醉选择 [J]. *中国医药指南*, 2008, 6(13):149-150.
- [8] EL-Husseiny T, Moraitis K, Maan Z, et al. Percutaneous endourologic procedures in high-risk patients in the lateral decubitus position under regional anesthesia [J]. *J Endourol*, 2009, 23(10):1603-1606.
- [9] 庄心良, 曾因明, 陈伯銮. *现代麻醉学* [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003:1298-1805.
- [10] 罗远国, 李洪, 曾军, 等. 经皮肾镜钬激光碎石术等麻醉探讨 [J]. *微创医学*, 2007, 2(3):203-204.
- [11] 程远. 腰硬联合麻醉在微创经皮肾镜取石术中的应用 [J]. *现代实用医学*, 2005, 17(12):765-766.
- [12] 杨玲, 郑立民. 腰-硬联合麻醉和连续硬膜外麻醉在经皮肾镜钬激光碎石术中麻醉效果的比较 [J]. *河北医学*, 2008, 14(4):386-388.
- [13] 张玉龙, 范志明, 李月光, 等. 腰麻-硬膜外联合麻醉用于经皮肾镜钬激光碎石术的疗效观察 [J]. *中原医刊*, 2005, 32(12):55-56.
- [14] 朱学芳, 蒋玲, 杜娟, 等. 硬膜外骶管联合麻醉用于经皮肾镜钬激光碎石术的麻醉体会 [J]. *医学理论与实践*, 2009, 22(11):1328-1329.
- [15] Dalela D, Goel A, Singh P, et al. Renal capsular block: a novel method for performing percutaneous nephrolithotomy under local anesthesia [J]. *J Endourol*, 2004, 18(6):544-546.
- [16] Aravatinos E, Karalzas A, Gravas S, et al. Feasibility of percutaneous nephrolithotomy under assisted local anaesthesia: a prospective study on selected patients with upper urinary tract obstruction [J]. *Eur Urol*, 2007, 51(1):224-228.
- [17] 杨秀书, 罗光恒, 刘军, 等. 局部浸润麻醉超声引导下经皮肾镜取石术 [J]. *中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版*, 2008, 2(4):28-30.
- [18] 朱建国, 杨秀书, 孙兆林, 等. 局部麻醉 B 超引导下微创经皮肾镜取石术 [J]. *中国内镜杂志*, 2006, 12(9):910-912.
- [19] 刘建和, 李炯明, 陈骛, 等. 局麻下微通道经皮肾镜取石术 [J]. *中华腔镜泌尿外科杂志: 电子版*, 2009, 3(3):38-40.
- [20] Desal MR, Kukreja RA, Desal MM, et al. A prospective randomized comparison of type of nephrostomy drainage following percutaneous nephrostolithotomy: large bore versus small bore versus tubeless [J]. *J Urol*, 2004, 172 (2):565-567.

(收稿日期:2011-01-27 修回日期:2011-02-22)

· 综 述 ·

hMOF 调节机制的研究进展

孙厚良 综述, 江秀娟 审校

(重庆三峡医药高等专科学校 404016)

关键词: MOF; MSL; NSL; DNA 损伤; 组蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.033

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)19-1949-03

多脏器衰竭 (Males absent on the first, MOF) 是果蝇剂量补偿复合体医学信息沟通管 (man-specific lethal, MSL) 的一个关键催化亚基, 特异催化组蛋白 H4 第 16 位赖氨酸 (H4K16) 乙酰化, 促进雄性果蝇 X 染色体转录活性双倍于雌性果蝇 X 染色体, 从而达到剂量补偿效应^[1]。MOF 同源蛋白广泛存在于高等生物, 人 MOF (human MOF, hMOF) 与果蝇都有相同的催化功能, 被鉴定为组蛋白乙酰转移酶 (histone acetyltransferases, HATs) 中 MYST (Moz-Ybf2/Sas3-Sas2-Tip60) 家族的一员, 也称为 MYST1/KAT8。hMOF 基因定位 16p11.2, 编码 467 个氨基酸, 蛋白质的分子量为 52.4 kD, 序列中有 HAT 核心结构域、锌指结构域和染色质域 3 个保守的结构域, 与其他物种同源基因具有较高的序列相似性^[2]。

研究表明, hMOF 参与基因转录调节^[3]、染色质结构、细胞周期调控、核结构的维持、脱氧核糖核酸损伤 (DNA 损伤) 修复与凋亡等功能^[4], 也是精细胞成熟^[5]、胚胎发育所必需^[6], 其异常表达还与肿瘤相关^[7-9]。但其机制还不甚明了。

1 hMOF 催化的底物——hMOF 主要通过乙酰化不同底物来实现不同的细胞学功能

1.1 hMOF 乙酰化的主要对象之一是组蛋白 H4。hMOF 阻断实验显示, H4K16 乙酰化 (histone H4 at lysine 16 acetylation, H4K16ac) 显著减少^[10]。H4K16ac 可能通过 2 种模式改变染色质结构。(1) 电荷中和模式: H4K16ac 中和 H4 的阳性电荷, 从而降低带负电荷的 DNA 与组蛋白的结合, 使染色质结构疏松, 利于基因转录、DNA 复制及 DNA 修复等^[11]。(2)

组蛋白编码假说:含特定结构域的调节蛋白能特异识别 H4K16ac, H4K16ac 则为这些调节蛋白提供激活信号^[12]。

1.2 hMOF 的又一主要底物是 p53,通过对 p53 的调节来控制细胞周期及凋亡。DNA 损伤诱导 hMOF 乙酰化 p53 的 DNA 结合结构域 K120,乙酰化后的 p53 即 p53K120ac 聚集在促凋亡基因 BAX 和 PUMA 启动子,促进凋亡基因转录^[13]。最近研究发现 p53K120ac 也富集在线粒体,通过非诱导 PUMA 和 BAK 等基因转录途径,促进 p53 诱导的转录非依赖的凋亡^[14]。

1.3 hMOF 还能催化染色质重组复合体 NoRC 最大的亚基 TIP5 的 K633 乙酰化, NoRC 通过在核糖体 RNA 基因(ribosomal RNA genes, rDNA)启动子 1、2、3 处建立异染色质结构而沉默 rDNA。乙酰化的 NoRC 则减少与启动子关联 RNA(promoter-associated RNA, pRNA)的相互作用,依次影响异染色质的形成,从而减少 rDNA 沉默。乙酰化的 NoRC 对细胞 S 期胞内能量状态及波动敏感,通过 rDNA 的沉默与否调节细胞代谢^[15]。

1.4 其他 研究发现 hMOF 还与许多蛋白的活性相关,如 ATM。hMOF 敲除表明,ATM 磷酸化减少、活性降低、磷酸化下游因子减弱,导致 DNA 损伤修复缺陷、基因组不稳定等^[16]。体外实验发现 hMOF 能作用于 ATM,以非乙酰化底物的机制影响 ATM 的活性从而影响 DNA 损伤修复。电离辐射诱导 DNA 损伤时,hMOF 及 H4K16ac 聚集 DNA 断裂处,并可能将 DNA 损伤信号传递给 ATM,通过 ATM 的活性影响下游因子 DNA 依赖的蛋白激酶催化亚基(DNA-dependent protein kinase catalytic subunit, DNA-PKcs),以 DNA-PK 途径引起非同源末端连接(non-homologous end joining, NHEJ)修复 DNA。激活的 ATM 还通过 Rad51 的激活启动同源重组(homologous recombination, HR)修复损伤 DNA。MOF 的缺失大大降低了通过 NHEJ 修复和 HR 修复。MOF 还参与核形态结构的维持,hMOF 基因的敲除导致核形态改变如多叶核和锯齿核等^[10],实验发现,hMOF 复合体中含有核孔成分 TRP,可能 hMOF 通过核孔成分影响核形态的完整性^[17]。

2 hMOF 的调控模式

MOF 不能单独发挥催化活性,研究表明,它必须结合在复合体上才能发挥催化特异性底物的功能,而且通过不同的复合体来催化不同底物。目前发现有 2 种复合体。(1)果蝇剂量补偿复合体 MSL:人类的同源复合体(human MSL, hMSL)含 hMOF、hMSL1、hMSL2、hMSL3 等多亚基,其中 hMOF 为催化亚基,hMSL1 提高 hMOF 的催化活性并桥联 hMOF 与 hMSL3 的作用,hMSL3 则使 hMOF 特异性作用于 H4K16^[18]。(2)hMOF-MSL1v1 复合体^[19],也称为非特异致死复合体(non-specific lethal, NSL)^[20];分析表明,hMOF-MSF 1v1 含 hMOF、MSF 1v1、WD 重复结构域 5(WD repeat domain 5, WDR5)、宿主细胞因子(host cell factor 1, HCF1)、PHF20 等 9 个亚基。其中,WDR5 和 PHF20 能连接核小体,WDR5 和 HCF1 还是 H3K4 甲基转移酶复合体 MLL/SET 家族成员,MCRS1 也是人 INO80 染色质重组复合体成员。实验表明,hMSL 与 hMSL1v1 有着不同的底物特异性^[19-21]。hMSL 特异性乙酰化 H4K16,而且主要发生在转录激活基因的编码区,与基因的转录延长有关^[19];hMOF-MSL1v1 也能乙酰化 H4K16,但发现主要在基因启动子区,这和基因转录启动不无相关;hMOF-

MSL1v1 还能乙酰化 p53,是 p53 靶基因 PUMA、BAX 等获得最佳转录活性的必需因子,而 MSL 则无此功能^[20-21]。这些研究结果提出了一种新型的作用模型:不同 MOF 复合物催化不同底物参与功能调控,hMOF 还与其他酶复合体一起发挥协同效应。

3 hMOF 的协同效应

含 hMOF 的复合体因与其他酶复合体有共同亚基,功能上可能存在相互的协同效应。实验表明,hMOF 与 MLL 在功能上有协同效应。基因启动子区 H3K4 甲基化后 H4K16 就会迅速的乙酰化,其迅速乙酰化可能由 WDR5 介导,因其能与 H3K4me 结合^[22]。基因启动子的甲基化和乙酰化双修饰,为下游效应蛋白或蛋白复合体提供多结合靶点,启动基因转录。除此,hMOF-MSL1v1 复合体还可以通过 PHF20 连接甲基化的 H4K20,通过 H4K20me2 介导 DNA 损伤修复^[23]。

综上所述,果蝇 MOF 因主要参与剂量补偿效应,特征描述较为清楚;随着对 hMOF 研究的不断深入,目前已知其参与细胞的诸多功能,但对其更多的作用及其机制还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Hilfiker A, Hilfiker-Kleiner D, Pannuti A, et al. MOF, a putative acetyl transferase gene related to the Tip60 and MOZ human genes and to the SAS genes of yeast, is required for dosage compensation in Drosophila[J]. EMBO J, 1997, 16: 2054-2060.
- [2] Neal KC, Pannuti A, Smith ER, et al. A new human member of the MYST family of histone acetyl transferases with high sequence similarity to Drosophila MOF[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2000, 1490(2): 170-174.
- [3] Kapoor-Vazirani P, Kagey JD, Powell DR, et al. Role of hMOF-dependent histone H4 lysine 16 acetylation in the maintenance of TMS1/ASC gene activity[J]. Cancer Res, 2008, 68(16): 6810-6821.
- [4] Mellert HS, McMahon SB. hMOF, a KAT(8) with Many Lives[J]. Molecular Cell, 2009, 36: 174-175.
- [5] Thomas T, Loveland KL, Voss AK, et al. The genes coding for the MYST family histone acetyltransferases, Tip60 and Mof, are expressed at high levels during sperm development[J]. Gene Expression Patterns, 2007, 7: 657-665.
- [6] Thomas T, Dixon MP, Kueh AJ, et al. Mof (MYST1 or KAT8) is essential for progression of embryonic development past the blastocyst stage and required for normal chromatin architecture[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(16): 5093-5105.
- [7] Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer[J]. Nat Genet, 2005, 37(4): 391-400.
- [8] Gupta A, Guerin-Peyrou TG, Sharma GG, et al. The mammalian ortholog of Drosophila MOF that acetylates histone H4 lysine 16 is essential for embryogenesis and oncogenesis[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(1): 397-409.

- [9] Pfister S, Rea S, Taipale M, et al. The histone acetyltransferase hMOF is frequently downregulated in primary breast carcinoma and medulloblastoma and constitutes a biomarker for clinical outcome in medulloblastoma[J]. *Int J Cancer*, 2008, 122(6):1207-1213.
- [10] Taipale M, Rea S, Richter K, et al. hMOF histone acetyltransferase is required for histone H4 Lysine 16 acetylation in mammalian cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(15):6798-6810.
- [11] Rea S, Xouri G, Akhtar A. Males absent on the first(MOF): from flies to humans[J]. *Oncogene*, 2007, 26(37):5385-5394.
- [12] Zippo A, Serafini R, Rocchigiani M, et al. Histone crosstalk between H3S10ph and H4K16ac generates a histone code that mediates transcription elongation[J]. *Cell*, 2009, 138(6):1122-1136.
- [13] Sykes SM, Mellert HS, Holber MA, et al. Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction[J]. *Molecular Cell*, 2006, 24:841-851.
- [14] Sykes SM, Stanek TJ, Frank A, et al. Acetylation of the DNA binding domain regulates transcription-independent apoptosis by p53[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284:20197-20205.
- [15] Zhou Y, Schmitz KM, Mayer C, et al. Reversible acetylation of the chromatin remodelling complex NoRC is required for non-coding RNA-dependent silencing[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11:1010-1016.
- [16] Gupta A, Sharma GG, Young CS, et al. Involvement of human MOF in ATM function[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(12):5292-5305.
- [17] Mendjan S, Taipale M, Kind J, et al. Nuclear pore components are involved in the transcriptional regulation of dosage compensation in drosophila[J]. *Molecular Cell*, 2006, 21:811-823.
- [18] Smith ER, Cayrou C, Huang R, et al. A human protein complex homologous to the drosophila MSL complex is responsible for the majority of histone H4 acetylation at lysine 16[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(21):9175-9188.
- [19] Li X, Wu L, Corsa CA, et al. Two mammalian MOF complexes regulate transcription activation by distinct mechanisms[J]. *Mol Cell*, 2009, 36(2):290-301.
- [20] Cai Y, Jin J, Selene K, et al. Subunit composition and substrate specificity of a MOF-containing histone acetyltransferase distinct from the male-specific lethal (MSL) complex[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285:4268-4272.
- [21] Laverty C, Lucci J, Akhtar A, et al. The MSL complex, X chromosome and beyond[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2010, 20:1-8.
- [22] Dou Y, Milne TA, Tackett AJ, et al. Physical association and coordinate function of the H3K4 methyltransferase MLL1 and the H4 K16 acetyltransferase MOF[J]. *Cell*, 2005, 121:873-885.
- [23] Li X, Dou Y. New perspectives for the regulation of acetyltransferase MOF[J]. *Epigenetics*, 2010, 5(3):185-188.

(收稿日期:2010-11-24 修回日期:2011-01-24)

· 综 述 ·

多发性抽动症的治疗进展

张树清 综述, 肖 农 审校

(重庆医科大学附属儿童医院康复中心 400014)

关键词:儿童;治疗;多发性抽动症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.19.034

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)19-1951-04

多发性抽动症(tourette syndrome, TS)是一种慢性神经精神障碍疾病,以多发性抽动、爆发性发声和伴随秽性语言为特征的抽动障碍,病因尚未明确。临床表现可分为运动抽动、发声抽动和感觉抽动。运动抽动常由眼、面部开始,逐渐发展至颈肩、上肢、躯干及下肢,抽动呈突然、快速、多变、难以控制、反复发生、无节律等特点。发病5个月至2年后可出现发声抽动,最常见的部位是喉部,也可出现舌肌以及鼻部的抽动。患儿注意力不集中,常有强迫行为,严重时出现暴躁情绪或孤独少语、学习困难、不能上学等情况。多发性抽动的治疗方法较多,主要是药物治疗,氟哌啶醇、利培酮、硫必利等已成为治疗多发性抽动的经典用药。随着对本病治疗研究的深入,心理行为治疗、深部脑刺激、经颅磁脑刺激、中医针灸等非药物治疗也日益为众多学者重视。本文仅就多发性抽动症治疗研究进展进行阐述。

1 药物治疗

目前多发性抽动症的治疗方法主要为药物治疗。其经典药物包括氟哌啶醇、利培酮、硫必利等,近年来不少学者就一些新、旧药物治疗多发性抽动症进行研究。

1.1 托吡酯 作为新型抗癫痫药物,托吡酯已被神经内科医生广泛应用。目前逐渐有学者尝试将其应用于多发性抽动症的治疗。在 Jankovic 等^[1]的一项随机、双盲、安慰剂对照研究中,29例中至重度多发性抽动症患者,连续治疗70d后,治疗组总体抽动评分及耶鲁综合抽动严重程度量表(YGTSS)评分改善均显著优于对照组,不良反应无显著性差异。因此,托吡酯治疗中、重度多发性抽动症是有效的。另有一项回顾性研究显示,367例多发性抽动症患者中,41例接受了托吡酯正规治疗,其中75.6%的患者症状有中度至显著改善,但认知/语言障碍(24.4%)及易怒、情绪改变(9.8%)等不良反应也较明