

细胞增殖抑制基因 *HSG/Mfn2*

董丽华 韩 梅* 温进坤

(河北医科大学基础医学研究所, 河北省医学生物技术重点实验室, 石家庄 050017)

摘要 细胞增殖抑制基因(*HSG*, 又称线粒体融合蛋白-2, *Mfn2*)是我国学者陈光慧利用差异显示技术得到的一个新基因, 其编码产物 *HSG/Mfn2* 可通过抑制 ERK/MAPK 信号转导途径使细胞周期停滞在 G₀/G₁ 期, 抑制细胞增殖; 还可与平滑肌 α 肌动蛋白相互作用参与血管平滑肌细胞再分化, 在血管平滑肌细胞表型调节中起重要作用。另外, *HSG/Mfn2* 具有促进线粒体融合的功能, 与线粒体形态、结构和功能有着密切关系。*HSG/Mfn2* 对血管增殖紊乱和其他过度增殖性疾病的发病及治疗具有重要的意义。

关键词 *HSG/Mfn2*; 细胞表型; 线粒体融合

1997 年, 我国学者陈光慧等利用差异显示技术对正常(Wistar Kyoto, WKY)大鼠和自发性高血压大鼠(spontaneously hypersensitive rat, SHR)血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的 cDNA 文库进行筛选时分离得到的一个新基因, 其在 WKY 中高表达, 在 SHR 中低表达, 故命名为高血压相关基因(hypertension related gene, *HRG*)^[1]。接着, 他们发现这一基因可以抑制 Ras-Raf-ERK-MAPK 途径, 从而有效地阻遏细胞周期和抑制细胞增殖, 证明其可以明显抑制血管细胞的增殖、迁移和重塑, 并将此基因改名为细胞增殖抑制基因(hyperplasia suppressor gene, *HSG*)^[2]。2001 年, 在肺组织中也克隆出这一基因, 并证明其可以促进线粒体的融合, 命名为线粒体融合蛋白-2 (mitofusin-2, *Mfn2*)^[3]。该基因的发现不仅为心血管疾病发病的分子机制的研究开辟了一条新途径, 而且对认识和治疗包括肿瘤在内的细胞增殖性疾病亦有重要启示。本文对 *HSG/Mfn2* 的结构、生物学功能和与一些疾病的关系做一综述。

1 *HSG/Mfn2* 的结构

大鼠 *HSG/Mfn2* (*rHSG/Mfn2*) 的全长 cDNA 序列为 4 151 bp, 其开放读码框编码含 757 个氨基酸残基的蛋白质, Western 印迹分析显示 *rHSG/Mfn2* 有两种基因表达产物: 68 kDa 和 86 kDa, 但是只有 68 kDa 的蛋白质在 SHR VSMC 中明显减少, 而 86 kDa 的蛋白质没有变化。在 *rHSG/Mfn2* 的 5' 端 poly(A) 尾巴上游 18 bp 处是 "AATAAA" 多聚腺苷酸化信号序列, 3' 端起始密码子 ATG 上游是 Kozak 序列。氨基

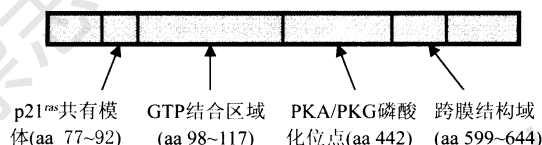


图1 *rHSG/Mfn2* 的主要结构(757 个氨基酸残基)^[2]

酸序列中含有一个疏水性跨膜区(aa 599~644)、一个 p21^{ras} 共有模体(aa 77~92)、一个 GTP 结合区域(P 环, aa 98~117), 一个 PKA/PKG 磷酸化位点(442 位的丝氨酸)(图 1)。利用 *rHSG/Mfn2* 序列克隆出人和小鼠 *HSG/Mfn2* 的 cDNA, 分别与 *rHSG/Mfn2* 有 95.2% 和 98.4% 的同源性^[2]。另外, *rHSG/Mfn2* 和果蝇的 Fzo 基因产物有 50% 的同源性^[4]。*rHSG/Mfn2* 不仅在 VSMC 中表达, 在心、脑、肺、肾、肝组织中亦有广泛分布, 其中以脑、肾和心脏含量最高^[1]。细胞荧光定位发现, 此基因的表达产物主要分布在细胞核周围^[2]。

2 *HSG/Mfn2* 在 VSMC 表型调节中的作用

VSMC 是一种非终末分化细胞, 多种因素可诱导 VSMC 表现为分化型(收缩型)和去分化型(合成型)。*rHSG/Mfn2* 不仅在 SHR 的心、肾、脑、肝中低表达, 而且在增殖的 VSMC 中表达量也下降, 血管紧张素 II(angiotensin II, AngII)、内皮素-1(endothelin-1,

收稿日期: 2006-05-11 接受日期: 2006-10-08

国家自然科学基金(No.30570661)和科技部基础研究重大项目前期研究专项(No. 2005CCA03100)资助项目

* 通讯作者。Tel: 0311-86265563, E-mail: hanmei@hebmu.edu.cn

ET-1)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)等促VSMC增殖的因素可以抑制这一基因的表达,其作用可被相应的拮抗剂所消除;心钠素、降钙素基因相关肽、肾上腺髓质降压素等抑制VSMC增殖的因素则可以上调这一基因的表达^[1]。这些研究表明, *HSG/Mfn2* 与VSMC增殖具有反相关关系。

进一步的研究证实, *HSG/Mfn2* 是一种细胞增殖抑制因子, *HSG/Mfn2* 过表达可诱导细胞周期停滞在G₀/G₁期。利用酵母双杂交和免疫共沉淀分析发现,在VSMC中, *rHSG/Mfn2* 与Ras相互作用,进而抑制了Raf和ERK1/2活性。*rHSG/Mfn2* 上有一个p21^{ras}共有模体(N-DVKGYSKVRGISEVL-C),其在Ras蛋白家族中高度保守,剔除p21^{ras}的*rHSG/Mfn2*-Ras(Δ)即丧失了抑制ERK1/2磷酸化和抑制细胞生长的作用,说明该保守序列在*rHSG/Mfn2*抗增殖和抑制ERK1/2信号通路中具有重要作用^[2]。

有研究证实, *rHSG/Mfn2*抑制VSMC增殖与上调p21和p27的表达有关^[2]。p21和p27是细胞周期蛋白激酶(cyclin-dependent kinases, CDK)抑制剂,它们的增加可能是由于*rHSG/Mfn2*抑制ERK1/2途径,因为ERK1/2的持续激活需要CDK抑制剂,尤其是p27的降解或下调^[5]。p27主要在G₁期表达,在细胞周期的其他时期处于低表达状态^[6],其主要对外部促进或抑制增殖的信号起反应, *rHSG/Mfn2*过度表达使p27下调,抑制ERK1/2活化,使生长停滞。

*rHSG/Mfn2*的过表达可导致Rb磷酸化水平降低,造成VSMC中未磷酸化Rb的堆积^[2]。在哺乳动物细胞中,Rb是G₁/S期转化的一个主要调节因子,在G₀/G₁期中存在的未磷酸化Rb,可与转录因子如E2F家族成员结合并抑制其活性^[7],进而使细胞周期停滞在G₀/G₁期。

另外,有研究证实, *rHSG/Mfn2*过表达所引起的细胞周期蛋白E表达降低也是造成VSMC增殖速度减慢的原因。细胞周期蛋白E是控制细胞从G₁期向S期转换的一种周期调节蛋白,在G₁期的中晚期表达急剧升高。细胞周期蛋白E与CDK2结合形成细胞周期蛋白E-CDK2复合物,对于促使细胞由G₁期进入S期至关重要^[8]。*rHSG/Mfn2*过表达引起细胞周期蛋白E及其形成的细胞周期蛋白E-CDK2复合物表达下降,从而使细胞周期停滞在G₀/G₁期。

VSMC增殖和分化是两个密切相关但又明显不同的细胞事件,有研究证实, *HSG/Mfn2*表达产物抑制VSMC增殖的同时能诱导VSMC从处于增殖状态

的去分化型向分化型转化,也即*HSG/Mfn2*参与VSMC再分化过程^[9]。血清饥饿和维甲酸诱导可使去分化型VSMC向分化型转化^[9,10], *HSG/Mfn2*在经血清饥饿培养24h或被维甲酸处理24h后的VSMC中表达活性显著升高,至72h其表达仍维持在较高水平上。免疫细胞化学染色结果显示,血清饥饿培养24h的细胞,其胞质内*HSG/Mfn2*阳性染色颗粒明显增多^[9]。

分化型VSMC主要表达与细胞收缩功能有关的蛋白质,如平滑肌(smooth muscle, SM) α 肌动蛋白、SM22 α 和SM-MHC等^[10]。有研究显示,在VSMC经血清饥饿诱导分化后, *HSG/Mfn2*抗体可与SM α 肌动蛋白共沉淀,用*HSG/Mfn2*和SM α 肌动蛋白抗体对VSMC进行免疫双荧光染色后,共聚焦显微镜下观察发现,在血清饥饿培养24h的VSMC中, *HSG/Mfn2*和SM α 肌动蛋白在细胞同一区域共定位。提示血清饥饿不仅可诱导*HSG/Mfn2*和SM α 肌动蛋白的表达,而且, *HSG/Mfn2*在胞质中以与SM α 肌动蛋白相互缔合的方式存在。体外传代培养的去分化型VSMC转染pcD2-*HSG/Mfn2*真核表达质粒后,细胞平面迁移能力受到显著抑制,提示*HSG/Mfn2*与SM α 肌动蛋白相互作用在VSMC迁移过程中发挥一定作用。VSMC迁移与细胞骨架重排和收缩蛋白收缩有关, *HSG/Mfn2*在去分化型VSMC中的过表达可显著抑制细胞的迁移能力^[9]。由此进一步说明, *HSG/Mfn2*可能参与VSMC细胞骨架构成及细胞的收缩。

3 *HSG/Mfn2*在线粒体形态和功能调节中的作用

线粒体是细胞进行生物氧化和能量转换的主要场所,近年来的研究也显示线粒体与细胞内氧自由基的生成、细胞死亡以及许多人类疾病的发生有密切关系。在不同类型或不同生理、病理状态的细胞中,线粒体的大小、形态、数目及排列分布不同。在哺乳动物细胞和酵母中线粒体可以通过融合与分裂之间的平衡调节其自身的大小和形态^[11]。*HSG/Mfn2*位于线粒体外膜,具有促进线粒体融合的作用^[3,12-14]。

Chen等^[12]利用聚乙二醇细胞融合分析法检测*HSG/Mfn2*对线粒体融合能力的影响,发现聚乙二醇处理7h后,所有的野生型细胞中都具有广泛融合的线粒体;而在*HSG/Mfn2*缺失突变细胞中,69%的细胞具有未融合的线粒体,1%的具有广泛融合的线

粒体, 30% 的具有部分融合的线粒体。*HSG/Mfn2* 中的 GTPase 结构域在线粒体的融合作用中起重要作用, 在培养的细胞中, *HSG/Mfn2* 是线粒体融合所必需的^[12,13], 在细胞质中, GTPase 结构域和线粒体外膜相对, 与其 C 末端的螺旋结构域相互作用使线粒体在核周围积聚, 从而调节线粒体的融合作用^[3]。另外, 缺失 GTPase 结构域的 *HSG/Mfn2* (*HSG/Mfn2*^{K109T}) 的表达可介导线粒体的分裂, 使相邻的线粒体发生聚集^[13], 说明该突变使线粒体融合作用停滞在某一个阶段, 造成线粒体中间产物的聚集。线粒体融合是一个复杂的过程, 包括线粒体在胞质中运动、线粒体膜的改变、外膜的融合、内膜的对接和融合、线粒体 DNA 和基质的混合。Meeusen 等^[15]证明在酵母线粒体中, 外膜和内膜的融合反应是不同的、可分离的。*HSG/Mfn2* 的缺失造成大量线粒体碎片的出现^[13,14], 说明 *HSG/Mfn2* 主要在线粒体融合反应的后期起作用, 如促进线粒体外膜融合, 有利于内膜的对接。*HSG/Mfn2* 的显性突变体 *HSG/Mfn2*_{RasG12V} 的 GTPase 活性升高, 且其促进线粒体融合的功能也明显增强^[16], 说明 *HSG/Mfn2* 的促线粒体融合作用与 GTPase 活性有关。

Santel 等^[3]发现 *HSG/Mfn2* 的表达还可以改变线粒体的状态。在瞬时转染 *HSG/Mfn2* 的细胞中, 线粒体由分散分布变成网状结构或广泛的细胞核周聚集。在不同的细胞中, 核周集聚的线粒体大小不同, 但总是呈月牙状或环状分布, 这与线粒体 C 末端的螺旋结构域有关。用剔除 C 末端 54 个氨基酸残基的 *HSG/Mfn2* (*HSG/Mfn2*¹⁻⁷⁰³-GFP) 转染细胞后, 与转染野生型 *HSG/Mfn2*-GFP 相比, 线粒体聚集现象明显减少^[3]。螺旋结构域缺失突变的 *HSG/Mfn2* 促进线粒体聚集的功能明显减弱, 说明 *HSG/Mfn2* 的螺旋结构域在介导线粒体黏附中发挥重要作用^[17,18]。在野生型小鼠胚胎成纤维细胞中, 90% 以上的细胞中线粒体呈杆状, 以网络的形式辐射状分布在胞浆中, 长度从几微米到大于 10 毫米不等; 而在 *HSG/Mfn2* 缺陷的成纤维细胞中, 85% 的细胞中线粒体膨胀呈泡状, 电镜结果显示在这些变形的泡状线粒体中仍然具有线粒体嵴和典型的双层膜结构。*HSG/Mfn2* 的过表达可以恢复线粒体的杆状结构, 这与 GTPase 结构域有关^[12]。这些结果显示 *HSG/Mfn2* 参与线粒体的融合, 维持线粒体的杆状形态。此外, *HSG/Mfn2* 还与线粒体网状结构的维持有关, 阻断 *HSG/Mfn2* 可以使线粒体的网状结构遭到破坏, 变成分散的独立的聚集状^[19]。线粒体

网状结构的维持可能与 GTPase 结构域有关^[3], *HSG/Mfn2* 通过维持线粒体的网状结构影响线粒体的新陈代谢, 减少 *HSG/Mfn2* 的表达还可以解释一些与肥胖有关的代谢变化^[19,20]。

HSG/Mfn2 除了能促进线粒体融合以外, 还可以增加线粒体的活动性。在野生型细胞中大部分线粒体呈棒杆状, 可沿着其长轴快速的往复运动, 这是由于线粒体可以附着在微管或肌动蛋白丝上。在 *HSG/Mfn2* 缺失突变的细胞中, 泡状线粒体呈现出随意的布朗运动, 而少量存在的棒状线粒体仍然可以纵向运动, 而且, 这两种形态的线粒体可以互换, 杆状线粒体可以从泡状线粒体中突起随后游走, 也可以与泡状的融合而失去运动能力^[12]。

HSG/Mfn2 的 N 末端和 C 末端暴露在胞质中, 说明疏水性结构域跨线粒体外膜 2 次, 这个结构是被 N 末端和 C 末端结构域的相互作用来证实的^[13]。*HSG/Mfn2* 的跨膜区和 C 末端区域通过和其他线粒体外膜的跨膜蛋白相似的模体来影响线粒体的靶向作用。这些影响靶向作用的模体可以使 *HSG/Mfn2* 肽段定位于内质网或线粒体上。共转染分析说明, *HSG/Mfn2* 的螺旋结构域调节 *HSG/Mfn2* 肽段之间直接和间接的相互作用, 这些相互作用对于全长 *HSG/Mfn2* 有效的线粒体靶向作用是必需的^[17]。

另外, 阻断 *HSG/Mfn2* 还可以减少葡萄糖氧化、细胞呼吸、线粒体的基质渗漏和膜电位^[19,21]。在 *HSG/Mfn2* 缺失突变的细胞中, mtDNA 结构和功能仍然完整, 仅有少量的线粒体的膜电位降低^[12]。但也有人提出, C 末端和 N 末端均缺失的 *HSG/Mfn2* 的过表达可以使线粒体的膜电位明显降低^[22]。这些结果提示, *HSG/Mfn2* 的不同区域在线粒体膜电位的维持中发挥不同功能。

近来的研究表明, 一些因素刺激引起的凋亡中出现线粒体的分裂^[23]。*Bax* 和 *Bak* 是 *Bcl-2* 家族的促凋亡成员, 在细胞程序性死亡的许多途径中起重要的作用, 在正常细胞中, *Bax* 存在于胞质中, *Bak* 聚积在线粒体外膜周围, 在线粒体表面它们结合在一起发挥促凋亡作用^[24]。几乎在所有的凋亡细胞中均发现 *HSG/Mfn2* 与 *Bax* 共定位, 在人心肌细胞中也发现内源性 *HSG/Mfn2* 与 *Bax* 共定位, 另外 *Bax* 的同系物 *Bak* 也与 *HSG/Mfn2* 在凋亡细胞中共定位^[25], 说明 *HSG/Mfn2* 与 *Bax* 结合调节细胞凋亡。*HSG/Mfn2* 调节细胞凋亡与 GTPase 活性有关, 在转染了 *HSG/Mfn2* 的显性突变体的细胞中, *Bax* 的活性和细胞色素 *c* 的释

放显著受到抑制^[16]。

4 HSG/Mfn2在组织发育中的作用

有研究表明,在新生和胚胎鼠的肾和心脏中HSG/Mfn2是低表达的,出生后1~3个月HSG/Mfn2表达逐渐升高,在成熟的心肌细胞中HSG/Mfn2是高表达的,但在成肌母细胞和成纤维母细胞中表达较低。HSG/Mfn2在不同时期卵和植入前的胚胎中均有表达,在GV卵主要分布在胞质中,其他时期主要呈质膜下分布,在MII卵,除了在质膜下存在外,在纺锤体和染色体部位也有分布。在卵母细胞和早期胚胎中,HSG/Mfn2在胞质中以与 β 微管蛋白共结合的方式参与细胞骨架的构成及相关功能的调节。在卵成熟分裂和早期胚胎发育过程中HSG/Mfn2基因和蛋白质表达活性均逐渐增加,至囊胚期表达量最高,两者变化趋势相同^[26]。说明HSG/Mfn2对卵母细胞的成熟分裂和早期胚胎发育具有重要的调控作用。

在具有完全生活能力和生育能力的杂合子动物中,HSG/Mfn2缺失可以造成纯合子突变的胚胎死亡。胎盘缺陷是胚胎死亡的一个主要原因^[27],HE染色的组织切片显示,野生型和杂合子胎盘具有典型的3层结构:基质迷路层、成胶质细胞层和巨细胞层。滋养层巨细胞是多倍体细胞,由内复制生成,位于婴儿和母体之间发挥着重要的作用,如调节激素生成、血管形成等。在HSG/Mfn2缺失的胚胎的胎盘中,巨细胞在数量上减少,而且还发现一些小的细胞核,说明内复制循环数减少^[12]。说明HSG/Mfn2的缺失通过减少滋养层巨细胞数使胎盘不足,从而导致胚胎死亡。

5 HSG/Mfn2与疾病

5.1 HSG/Mfn2与心血管疾病

HSG/Mfn2是通过对WKY和SHR VSMC进行差异显示时,筛选分离得到的一个高血压相关基因,其在WKY中高表达,在SHR中低表达,说明其与高血压的发生有关。对HSG/Mfn2序列进行分析测定后发现,HSG/Mfn2的第12位内含子存在3种形式的突变,即1q82139G/A、82153C/G和82273G/2,其中前两型突变在高血压、有高血压家族史人群和正常人群中存在着明显的差别。这种现象可能是由于该多态性位点处于HSG/Mfn2的内含子区,而后者引起HSG/Mfn2表达降低从而导致高血压。HSG/Mfn2在高血压患者中低表达,而在健康人中高表达,是否为

这种内含子部位的C/G基因突变造成的,尚需进一步研究。这些研究结果提示该位点突变可能是高血压的独立危险因素之一。

动脉粥样硬化和血管再狭窄中rHSG/Mfn2表达下降。在apoE剔除的大鼠动脉粥样硬化模型的颈动脉中,随着动脉粥样硬化的发展,rHSG/Mfn2 mRNA表达量进行性减少,在粥样斑块中rHSG/Mfn2表达显著下调。在球囊损伤血管再狭窄模型中,rHSG/Mfn2表达量呈动态变化,在损伤1周时rHSG/Mfn2开始下降,2周时达到低谷,2周后又有一部分地恢复,这与球囊损伤后大鼠颈动脉VSMC增殖的进展状态相一致^[2]。有研究用rHSG/Mfn2重组腺病毒注射入大鼠颈动脉周鞘,引起损伤动脉的rHSG/Mfn2在mRNA和蛋白质水平都增高。这种球囊血管成形术后立即定向局部转染rHSG/Mfn2的措施能够抑制新生内膜的生长和血管壁的重塑。对损伤21天后颈动脉进行分析,发现腺病毒介导rHSG/Mfn2转染的动脉内膜/中膜比减少90%,但是对周围的正常区域没有影响。这样,rHSG/Mfn2腺病毒基因转染可能是血管增殖失调的高效的治疗性干扰措施。另外,还有研究发现利用可诱导的组织特异性的表达载体,HSG/Mfn2的基因转染可以提供一个暂时的控制方法去抑制或阻止高血压和损伤引起的冠状动脉和外周器官的VSMC过度增殖^[2]。

5.2 HSG/Mfn2与肿瘤

HSG/Mfn2对多种肿瘤传代细胞系具有抗增殖和诱导凋亡的作用,尤其是乳腺癌细胞株BM-1,而且,HSG/Mfn2抗增殖作用明显大于肿瘤抑制基因p53^[2],提示HSG/Mfn2有可能是新的抑癌基因。HSG/Mfn2定位于人的1号染色体短臂36.3位置上,此区域为许多肿瘤的突变高发区,许多肿瘤患者染色体的这一区带会出现缺失或易位^[28,29]。有研究发现无论是内源性HSG/Mfn2表达较高的宫颈癌细胞系HeLa S3,还是内源性HSG/Mfn2表达较低的人肺腺癌细胞系A549,转染外源性HSG/Mfn2后都能明显抑制肿瘤细胞的增殖,说明HSG/Mfn2对肿瘤细胞具有较广泛的抑制作用,而与内源性HSG/Mfn2无关。在加入化疗药物后,发现转染外源性HSG/Mfn2可不依赖于其内源性HSG/Mfn2表达而增强肿瘤细胞对化疗药物放线菌酮的敏感性,提示HSG/Mfn2在肿瘤治疗中有良好的化疗增敏应用前景。

5.3 HSG/Mfn2与其他疾病

HSG/Mfn2与2型糖尿病和肥胖有关。在2型

糖尿病和肥胖患者的骨骼肌细胞中, *HSG/Mfn2* 的表达降低。*HSG/Mfn2* 的表达与体重指数(body mass index, BMI)成负相关关系, 与胰岛素敏感性成正相关关系, 2型糖尿病和肥胖患者体重减轻时, *HSG/Mfn2* 的表达下调。研究发现 *TNF α* 和 *IL-6* 可以下调 *HSG/Mfn2* 的表达, 它们可能与 2 型糖尿病和肥胖中 *HSG/Mfn2* 失调有关^[20]。

近来的研究还发现 *HSG/Mfn2* 和遗传性运动与感觉神经病 II 型(hereditary motor and sensory neuropathy II, HMSN II)有关。在 HMSN II 患者中, 发现了 *HSG/Mfn2* 的突变^[30]。目前已经发现了 30 种突变体, 所有的突变都位于 *HSG/Mfn2* 的胞浆区域, 大部分位于 N 端螺旋结构域之前或最后 50 个氨基酸残基中^[31]。因此, HMSN II 疾病的检测可以从筛选 *HSG/Mfn2* 开始, 此外, 筛选 *HSG/Mfn2* 还可以作为具有家族史的迟发性神经病的一种有效检测方法。

参考文献 (References)

- [1] Chen G *et al.* *Chin Med J (Engl)*, 2001, **114**: 833
- [2] Chen KH *et al.* *Nat Cell Biol*, 2004, **6**: 872
- [3] Santel A *et al.* *J Cell Sci*, 2001, **114**: 867
- [4] Hales KG *et al.* *Cell*, 1997, **90**: 121
- [5] Seasholtz TM *et al.* *Circ Res*, 2001, **89**: 488
- [6] Tanner FC *et al.* *Circulation*, 2000, **101**: 2022
- [7] Harbour JW *et al.* *Nat Cell Biol*, 2000, **2**: E65
- [8] Miele A *et al.* *Mol Cell Biol*, 2005, **25**: 6140
- [9] 姜广建等. *中国生物化学与分子生物学报*, 2004, **20**: 195
- [10] Han M *et al.* *Am J Physiol Cell Physiol*, 2006, **291**: C50
- [11] Tondera D *et al.* *J Cell Sci*, 2005, **118**: 3049
- [12] Chen H *et al.* *J Cell Biol*, 2003, **160**: 189
- [13] Eura Y *et al.* *J Biochem (Tokyo)*, 2003, **134**: 333
- [14] Ishihara N *et al.* *J Cell Sci*, 2004, **117**: 6535
- [15] Meeusen S *et al.* *Science*, 2004, **305**: 1747
- [16] Neuspiel M *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 25060
- [17] Rojo M *et al.* *J Cell Sci*, 2002, **115**: 1663
- [18] Koshiba T *et al.* *Science*, 2004, **305**: 858
- [19] Bach D *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 17190
- [20] Bach D *et al.* *Diabetes*, 2005, **54**: 2685
- [21] Cartoni R *et al.* *J Physiol*, 2005, **567**: 349
- [22] Honda S *et al.* *J Cell Sci*, 2005, **118**: 3153
- [23] Chen W *et al.* *Nat Med*, 2001, **7**: 1306
- [24] Nechushtan A *et al.* *EMBO J*, 1999, **18**: 2330
- [25] Karbowski M *et al.* *J Cell Biol*, 2002, **159**: 931
- [26] Jiang GJ *et al.* *Bioch Bioph Res Commun*, 2005, **335**: 351
- [27] Copp AJ. *Trends Genet*, 1995, **11**: 87
- [28] Hofmann WK *et al.* *Leuk Res*, 2001, **25**: 855
- [29] Hogarty MD *et al.* *Med Pediatr Oncol*, 2001, **36**: 52
- [30] Zuchner S *et al.* *Nat Genet*, 2004, **36**: 449
- [31] Verhoeven K *et al.* *Brain*, 2006, **129**: 2093

Hyperplasia Suppressor Gene *HSG/Mfn2*

Li-Hua Dong, Mei Han*, Jin-Kun Wen

(Hebei Laboratory of Medical Biotechnology, Institute of Basic Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract Hyperplasia suppressor gene (*HSG*, re-named mitofusin-2, *Mfn2*) is a novel gene identified by Kuang-Hueih Chen using a differential display technique. *HSG/Mfn2* antiproliferative effect is mediated by inhibition of ERK/MAPK signalling and subsequent G₀/G₁ cell-cycle arrest. *HSG/Mfn2* is associated with smooth muscle (SM) α -actin in vascular smooth muscle cell (VSMC), its expression is related with VSMC differentiation and plays important roles in regulation of VSMC phenotype. In addition, *HSG/Mfn2* mediates mitochondrial fusion and is associated with mitochondrial size, morphology and function. *HSG/Mfn2* is an important therapeutic target for treatment of vascular proliferative disorders and other hyper-proliferative diseases as well.

Key words *HSG/Mfn2*; cell phenotype; mitochondrial fusion

Received: May 11, 2006 Accepted: October 8, 2006

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30570661) and the Special Found for Preliminary Research of Key Basic Research Project of Ministry of Science and Technology of China (No.2005CCA03100)

*Corresponding author. Tel: 86-311-86265563, E-mail: hanmei@hebmh.edu.cn