

一种宏观基因调控分子 SATB1

王娟^{1,3} 薛征² 董文吉^{1*}

(¹ 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院细胞生物学系, 北京 100005; ² 中国医学科学院基础医学研究所, 北京协和医学院基础学院医学分子生物学国家重点实验室, 北京 100005;

³ 山东大学威海分校海洋学院, 威海 264209)

摘要 自身多聚化的 SATB1 (special AT-rich sequences binding protein 1) 围绕异染色质形成笼状结构分布在细胞核中, SATB1 不仅结合染色质 DNA 的核基质结合区(matrix attachment regions, MARs), 也结合核基质, 能够使 DNA 锚定在核基质并形成袢环状结构(loop)。SATB1 的磷酸化、乙酰化和小泛素化样修饰可调节其 DNA 结合能力和细胞核内亚结构的定位; SATB1 与多种蛋白质相互作用, 能够募集染色质重塑复合物和组蛋白修饰酶, 实现对其靶基因表达的时空特异性调控。SATB1 在调节细胞分化、细胞凋亡、肿瘤生长与转移和 X 染色体失活等方面起到重要作用, 并有可能成为肿瘤转移的治疗靶点。

关键词 SATB1; 核基质结合区; 翻译后修饰; 肿瘤转移

生物体维持生理稳态有赖于基因有序、适时和适量表达, 而基因表达的过程需要有效和精确的调控。目前基因表达调控研究主要集中在 3 个水平, 即 DNA、染色质和细胞核水平, 这三个层次的调控是相互关联的, 其中染色质组建(chromatin organization)是细胞核水平基因调控研究的重要方面。SATB1 在这个过程中发挥了重要作用, 通过识别并结合 DNA 的核基质结合区(matrix attachment regions, MARs), 将染色质 DNA 形成的袢环状(loop)结构固定到核基质, 并募集转录调控因子, 实现染色质的重塑和修饰, 改变基因相对于染色体疆域(chromosome territory)的定位, 进而在特定时间和空间调控基因的表达^[1]。

1 SATB1 的功能结构域和互作蛋白

SATB1 基因位于人 3 号染色体 3p23 区, 在胸腺细胞中高表达。SATB1 含 763 个氨基酸, 能够识别并紧密的结合 MAR 元件中的碱基非配对区(base-unpairing region, BUR), BURs 富含 ATC 序列, 其中有一个中心解链元件, 能够识别核基质^[2]。在 SATB1、MAR 与核基质三者相互结合的过程中, SATB1 通过自身多聚化而形成一种笼状结构, 这可能是 SATB1 调控基因表达的结构基础^[3]。

1.1 结构域

SATB1 有 5 个重要功能结构域, 即核定位信号(nuclear localization signal, NLS), PDZ 结构域(PSD-95, Disc-large, ZO-1)、核基质靶向序列(nuclear ma-

trix targeting sequences, NMTS), MARs 结合区域(MARs binding domain, MD)和同源结构域(homeodomain, HD), 每个结构域行使其各自特定的功能, 而某些功能的发挥需要多个结构域协同作用(图 1)。

SATB1 是核基质和 MARs 结合蛋白, SATB1 的细胞核定位是其发挥作用的前提。Nakayama 等^[4]发现 SATB1 的 N 端 20~40 位氨基酸负责核定位, 突变研究显示 29 位的赖氨酸及 32 位的精氨酸是 SATB1 入核所必须的。

PDZ 结构域存在于 PSD-95、Disc-large 和 ZO-1 中, 能够介导蛋白质的相互作用和蛋白质的自身多聚化。SATB1 N 端的 90~204 这一段氨基酸序列介导 SATB1 形成二聚体^[5,6], 通过比对分析发现这段序列和 PDZ 结构域同源, 因而称为 PDZ 样结构域。SATB1 是目前已知唯一包含 PDZ 样结构域的染色质和核基质结合蛋白。PDZ 样结构域的翻译后修饰不仅能够调节 SATB1 和其他蛋白质的相互作用, 还能够调节 SATB1 与 DNA 的结合能力, 因而起到基因表达宏观调控的分子开关作用。

核基质是真核细胞核内的网络结构, 其具体组成成份目前还不完全清楚。核基质骨架能够为 DNA 的

收稿日期: 2009-06-06 接受日期: 2009-12-28

中国医学科学院基础医学研究所院长基金和医学分子生物学国家重点实验室外部课题资助

* 通讯作者。Tel: 010-65295937, E-mail: wdong@ibms.pumc.edu.cn

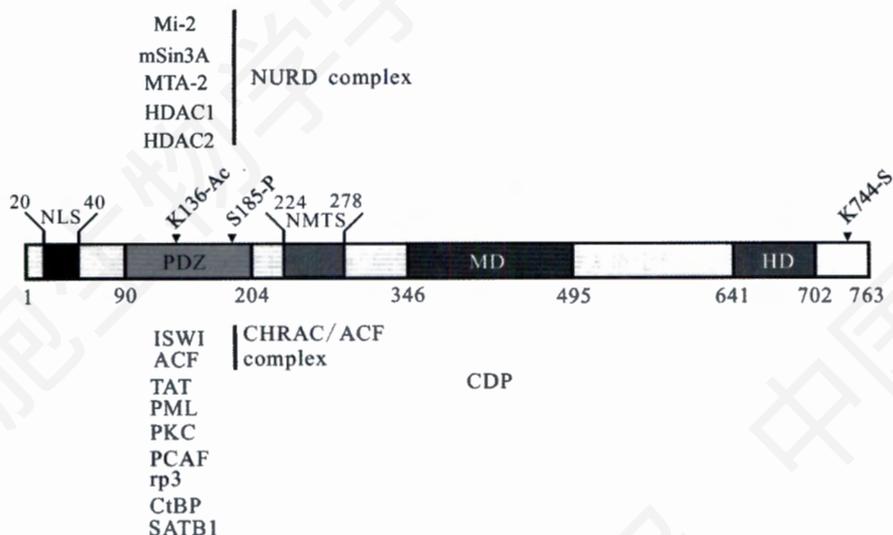


Fig.1 Schematic representation for functional domains, interacting partners and post-translational modification sites of SATB1^[1-6]

Proteins that bind to PDZ domain of SATB1 include NURD chromatin remodeling complex, subunits ISWI and ACF of CHRAC/ACF complex, SATB1 itself, TAT, and so on. CDP binds to MD domain. K136-Ac, S185-P and K744-S represent acetylation, phosphorylation, and sumoylation on K136, S185 and K744, respectively. NLS, nuclear localization signal; PDZ, PSD-95/Disc-large/ZO-1 domain; NMTS, nuclear matrix targeting sequence; MD, MAR binding domain; HD, homeodomain.

复制提供场所,核基质上存在RNA聚合酶的结合位点,是基因转录加工的场所,同时还与染色质组建成密切相关,因此核基质在基因转录调控中具有重要作用。Seo等^[7]通过实验证实SATB1的224~278之间的55个氨基酸构成了SATB1的核基质靶向序列NMTS,能够与核基质结合;SATB1能够抑制MMTV的LTR启动的转录,这种抑制作用依赖核基质靶向序列的存在。

核基质结合区是真核细胞基因组DNA上的一段与核基质特异性结合的DNA序列。近年来的研究发现MARs在染色质的组装和基因表达调控等方面发挥着重要作用。SATB1的346~495位点间的氨基酸能够特异性的识别并高亲和力结合MARs,故被称为MD结构域^[7]。SATB1通过MD结构域将受其调控的基因或基因簇锚定,通过改变基因的染色质高级构象来调控基因的表达。Dickinson等^[8]发现SATB1在641~702位点间存在一个同源结构域HD。SATB1的HD与其他已知的同源结构域不同,不能直接与DNA结合,但是MD-HD融合蛋白结合MARs的能力几乎是单独MD的10倍,说明HD能够协同MD特异性识别并以非常高的亲和力结合MARs,SATB1与DNA的解离常数在 10^{-9} 到 10^{-10} mol/L范围,与转录因子相当,从而能更有效的发挥其调节功能。

1.2 相互作用蛋白

白细胞介素2受体(IL-2R)与白细胞介素2(IL-2)

结合后起始T细胞增殖、分化和活化。SATB1能特异性结合*IL-2R α* 基因座区(包括启动子区)。SATB1通过与NURD染色质重塑复合物组分分子Mi-2、mSin3A、MTA-2、HDAC1和HDAC2相互作用,与CHRAC/ACF复合物亚基ISWI和ACF1相互作用,募集这些分子到*IL-2R α* 基因座的启动子区和SATB1的结合区,使核小体保持去乙酰化状态,并进而改变SATB1结合区7kb范围内的核小体定位,影响染色质高级构象,抑制*IL-2R α* 的表达^[9]。在SATB1缺失小鼠的胸腺细胞中,*IL-2R α* 则高表达。在人类免疫缺陷病毒1(HIV-1)感染的T细胞中,转录反式激活因子(trans-activator of transcription, Tat)竞争性取代HDAC1结合于SATB1的PDZ结构域,增强了基因座位的乙酰化状态,因此上调*IL-2*和*IL-2R α* 基因的表达^[10]。

早幼粒细胞白血病蛋白核体(promyelocytic leukemia-nuclear body, PML-NB)是真核细胞内具有多种功能的细胞核亚单位,PML-NB是由多种组份形成的蛋白质复合体,研究表明它与应激反应、细胞周期控制和细胞凋亡等都有着密切关系。PML是PML-NB的重要组成成分,与核基质密切相关。研究发现SATB1与PML相互作用,部分SATB1和PML共定位于PML核体^[11]。利用染色质构象捕捉(chromatin conformation capture, 3C)和染色质免疫沉淀分析证实SATB1与PML物理及功能上的相互作用能够将主要

组织相容性复合体I (MHC I)类基因座内特定的DNA锚定在核基质上,从而动态组建染色质环状结构,并对MHC I类基因的表达进行调控。

SATB1能与多种蛋白质翻译后修饰酶相互作用。Kumar等^[12]证实SATB1通过其PDZ结构域与蛋白激酶C (PKC)相互作用并被其磷酸化,而非磷酸化的SATB1则与组蛋白乙酰基转移酶PCAF相互作用。此外,酵母双杂交显示SATB1还和参与小泛素样修饰的酶类相互作用,SATB1与小泛素相关修饰因子-1 (small ubiquitin-related modifier-1, SUMO1)相互作用后能被靶向到PML核体,进而被caspase-6切割降解^[13]。

CDP (CCAAT displacement protein)也是一种含同源结构域的蛋白质。SATB1和CDP都能与小鼠乳腺肿瘤病毒(MMTV)启动子上游的核基质结合序列结合^[14]。SATB1和CDP通过各自的DNA结合结构域相互作用,这种相互作用削弱了它们与MMTV启动子上游核基质结合序列的结合能力,因此影响了病毒的转录。SATB1在胸腺等组织高表达,具有相对的组织特异性;而CDP表达广泛。Liu等^[14]提出假说认为SATB1和CDP的比率决定了相关组织中基因表达的特异性,在SATB1表达高于CDP的组织中,SATB1与MARs结合,抑制一系列基因的表达;在CDP表达高于SATB1的组织中,CDP与MARs结合,抑制另外一些基因的表达。

Yeh等^[15]证实SATB1的PDZ结构域能够介导SATB1与动力蛋白(dynein)的轻链亚基rp3相互作用。一方面,SATB1特异性的介导rp3的核定位,使其在核内聚集;另一方面,rp3存在于SATB1-Bcl2 MAR DNA复合物中,并协同SATB1调节Bcl2基因的表达。

SATB1能通过其PDZ结构域与腺病毒E1A的C端结合蛋白(C-terminal binding protein 1, CtBP1)相互作用,SATB1的第136位赖氨酸的乙酰化减弱二者的相互作用。SATB1结合在IL-2基因启动子区和c-Myc基因的SATB1结合区后,CtBP1、HDAC1能够和SATB1形成复合物,促进了SATB1对hIL-2和c-Myc基因表达的抑制作用^[16]。

2 SATB1的翻译后修饰

2.1 SATB1的磷酸化和乙酰化修饰

蛋白质的翻译后修饰是其功能调节的重要方式。蛋白激酶抑制剂处理细胞后SATB1磷酸化水平明显降低,SATB1的报告基因活性被抑制;而蛋白磷酸酶抑制剂处理的结果相反,说明SATB1磷酸化状

态与其转录调节能力相关。SATB1通过PDZ结构域与PKC相互作用,PKC能够磷酸化SATB1的PDZ结构域的第185位的丝氨酸,磷酸化后SATB1与DNA的亲合力增强;SATB1的PDZ结构域还介导与乙酰转移酶PCAF相互作用,PCAF可乙酰化SATB1的第136位的赖氨酸,乙酰化后SATB1与DNA的结合能力减弱^[12]。

SATB1的磷酸化水平在SATB1与特定DNA序列结合过程中并不起决定性的作用,但它的磷酸化状态是决定SATB1与HDAC1或PCAF相互作用的关键因素。PKC磷酸化的SATB1能与HDAC1相互作用,并在总体水平下调基因表达;去磷酸化的SATB1则能与PCAF相互作用,并被乙酰化,促进下游基因表达。在过表达野生型SATB1、模拟非磷酸化形式的突变SATB1 S185A和模拟非乙酰化形式的SATB1 K136A的细胞中,超过10%的基因表达发生显著变化,其中被野生型SATB1和SATB1 K136A抑制的基因能被SATB1 S185A上调。SATB1能直接调节IL-2基因的表达,离子霉素(ionomycin)刺激后2h,磷酸化的SATB1占据IL-2基因启动子区,募集HDAC1;随着时间延长,PCAF逐渐占据IL-2启动子区,乙酰化的SATB1慢慢脱离,促进了IL-2基因的活化^[12]。由此可见,SATB1的这种动态翻译后修饰调节在其调控基因表达中具有重要作用。

2.2 SATB1的小泛素样修饰

小泛素相关修饰物(small ubiquitin-related modifier, SUMO)修饰是真核细胞蛋白质翻译后修饰标志之一。泛素样修饰激活酶(Uba2)、泛素样修饰结合酶(Ubc9)和泛素连接酶(E3)协同作用促进SUMO-1与靶蛋白共价连接;SUMO的特定异肽酶则促进SUMO与靶蛋白快速脱离,SUMO与靶蛋白之间这种可逆的共价连接,能够作为应答刺激的开关,在调节核质运输、DNA与蛋白质结合活性、蛋白质之间相互作用、转录调控、DNA修复以及基因组稳定性等方面均发挥着重要的作用。

SATB1含有6个保守的SUMO-1修饰序列,实验证实SATB1的K744位点能够被SUMO-1偶联修饰。在高表达内源SATB1的Jurkat细胞中过量表达SUMO-1或者PIAS (protein inhibitor of activated STAT)后,caspase-6和caspase-3的活性增强,同时SATB1被切割形成70 kDa和30 kDa两个片段;在SATB1低表达的细胞中分别表达野生型SATB1和突变型SATB1 (K744R),然后用拓扑异构酶抑制剂刺激细胞凋亡,发现只有发生小泛素化修饰的SATB1能够被靶向定位到PML核体中,SATB1与PML共定位

促进了 caspase-6 对 SATB1 的切割^[13]。

3 SATB1的功能研究

3.1 T细胞发育

SATB1 基因敲除小鼠研究表明 SATB1 在 T 细胞发育中起到至关重要的作用。基因敲除小鼠的体型要小于正常小鼠,脾、胸腺和淋巴结都明显比正常小鼠的小,而且随着年龄增加,差距随之增大,出生后三周死亡^[17]。在 SATB1 基因敲除小鼠的 T 细胞中有约 10% 的基因表达异常,其中大部分为 SATB1 所抑制。T 细胞发育依赖 SATB1 的存在,缺失 SATB1 则导致 T 细胞发育提前终止。SATB1 能特异性的结合 CD8 增强子 E8 III,促进 CD8 的表达^[18]。SATB1 缺失的 CD4 CD8 双阳性胸腺细胞即使受到分化刺激,CD8 基因也不能被重启转录,因此,CD8 阳性细胞的成熟分化依赖 SATB1 的存在^[19]。

辅助性 T2 细胞的活性能诱导 SATB1 的表达,募集到小鼠 11 号染色体细胞因子基因座的 SATB1 改变了染色质结构,使染色质形成很多小的环状结构,同时辅助性 T2 细胞特异因子 GATA3、STAT6、c-Maf、染色质重塑酶 Brg1 和 RNA 聚合酶 II 等被募集到细胞因子基因座周围,组蛋白 H3 的 9 位及 14 位赖氨酸被乙酰化,从而激活 IL-4、IL-5 和 IL-13 的表达^[20]。因此认为 SATB1 是辅助性 T2 细胞活化的决定因子。

3.2 珠蛋白基因表达调控与红系、粒系发育

在红系祖细胞分化的早期,SATB1 表达的同时 ϵ -珠蛋白(ϵ -globin)基因也表达。在 K562 细胞中过表达 SATB1 后, ϵ -珠蛋白的表达水平增加, γ -珠蛋白的表达则受到了抑制。SATB1 能够直接结合 β -珠蛋白基因簇的基因座控制区(locus control region, LCR)的 DNaseI 高敏位点 2 (DNaseI hypersensitive site, HS2) 和 ϵ -珠蛋白基因的启动子,募集染色质修饰酶,引起 ϵ -珠蛋白基因启动子区和 HS2 的组蛋白 H3、H4 高乙酰化和 H3K9 低甲基化,而 γ -珠蛋白基因启动子区组蛋白修饰状态则相反,因此,促进 ϵ -珠蛋白基因并抑制 γ -珠蛋白基因的表达^[21];缺失 NMTs 的 SATB1 尽管可以使珠蛋白基因座环出染色体疆域,但由于失去与核基质的结合能力,失去募集聚合酶和转录因子到珠蛋白基因座的能力而使 SATB1 调节珠蛋白基因表达的能力显著降低^[22];Gong 等^[23]发现在珠蛋白基因座的 HS4 和 HS5 之间还存在一个 MAR, SATB1 则协调不同的 MARs 之间相互作用(inter-MAR association)以调节珠蛋白基因的表达; SATB1 和 cAMP 反应元件结合蛋白(CBP)相互作用,CBP 的存在增强了 SATB1 的促进基因转录活性,这对于 ϵ -珠蛋白基因的表达是很

重要的^[21]。

在小鼠中敲除 PU.1 转录因子基因远端的一个高度保守的增强子后,发现 PU.1 的表达降低了 80%,小鼠发生早幼粒细胞白血病。SATB1 过表达促进 PU.1 的表达, SATB1 干扰则 PU.1 的表达水平降低。Steidl 等^[24]在急性早幼粒细胞白血病人中的此远端增强子中发现一个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP), SNP 使 SATB1 不能与 PU.1 的增强子结合, SATB1 因此失去了对 PU.1 转录因子基因表达的调控能力,导致 PU.1 转录因子的表达水平降低。与此相一致,在 SATB1 缺失的小鼠中 PU.1 转录因子在特定类型的祖细胞中表达水平明显降低。

3.3 SATB1 与细胞凋亡

细胞凋亡过程中出现核结构的瓦解、染色质的断裂等一系列生物学变化,维持核正常结构的蛋白质-蛋白质和蛋白质-DNA 之间的相互作用也不可避免的要发生变化。已发现三种核基质结合蛋白核纤层蛋白 B (lamin B)、核基质附着因子(SAF-A)和核有丝分裂蛋白(NuMA)在细胞凋亡过程中被 caspase 切割,参与了凋亡的发生。

Galande 等^[5]用地塞米松(dexamethasone)刺激胸腺细胞凋亡,发现在凋亡的早期 SATB1 就已经开始从染色质上脱离,脱离染色质的 SATB1 被 caspase-6 切割形成大小不同的两个片段,小片段包括 PDZ 结构域,大片段含有核基质结合序列及同源盒结构域。Caspase-6 破坏了 SATB1 的二聚体状态, SATB1 也因此失去结合 DNA 的能力。Gotzmann 等^[25]和 Sun 等^[26]也有类似的发现。随 SATB1 的裂解,高分子量的染色质片段断裂,染色质 DNA 降解,最终细胞完成凋亡过程。

3.4 SATB1 与肿瘤生长和肿瘤转移

肿瘤转移是一个复杂的多基因调控和多步骤发展的过程。肿瘤转移是癌症病人死亡的重要原因。乳腺癌病人样本的基因表达分析显示一些基因的表达水平改变与肿瘤转移具有直接的相关性,但是目前对于肿瘤转移中基因表达改变的调控机制了解甚少。

近来研究发现在 24 种乳腺上皮细胞系中,包括正常人类乳腺上皮细胞、永生化细胞系、非转移癌细胞系和转移癌细胞系, SATB1 仅在转移癌细胞系中表达。临床病例研究显示 SATB1 的表达与预后不良密切相关,即 SATB1 的表达水平越高,病人的预后越差。降低高转移性的癌细胞系(MDA-MB-231) SATB1 的表达可使 MDA-MB-231 增殖能力和体外的侵袭能力明显降低。裸鼠肿瘤转移模型结果证实 SATB1 的缺失能够逆转高转移性癌细胞的转移和生

长;相反,在侵袭能力低的乳腺肿瘤细胞系 SK-BR-3 中过量表达 SATB1 后,癌细胞侵袭能力明显提高,而且肿瘤生长也加快,说明 SATB1 是乳腺癌细胞获得转移能力的一个先决条件。MDA-MB-231 细胞内源的 SATB1 干扰后,发现 1 000 多个基因的表达都发生了变化,其中 409 个基因的表达水平下调,456 个基因的表达上调。对促进肿瘤转移的基因,如血管内皮生长因子 B 和基质金属蛋白酶(MMPs)等, SATB1 促进了它们的表达;对于那些抑制肿瘤转移的基因,如乳腺癌转移抑制基因 BRMS1, SATB1 则抑制其表达^[27]。由此可见, SATB1 在乳腺癌细胞生长和转移过程中具有重要作用,但是目前对于其调控基因的抑制或激活的机制尚不清楚,需要进行深入的研究, SATB1 有望发展成为治疗癌症的理想靶标。

3.5 SATB1 与 X 染色体失活

雌性哺乳动物中的两个 X 染色体在胚胎发育早期其中一个随机失活,失活的染色体在表现遗传上表现为异染色质状态。Xist (*X inactive specific transcript*)是由即将失活的 X 染色体表达的非编码 RNA, Xist 覆盖在这条染色体上导致其失活,但失活的机制还不完全清楚。Agrelo 等^[28]建立了 NPM-ALK 融合蛋白介导的淋巴瘤小鼠模型并在其中以四环素诱导表达 Xist,用于筛选启动 X 染色体失活的关键因子。研究发现 SATB1 的缺失导致 Xist 失活 X 染色体的能力显著降低; SATB1 在 ES 细胞分化起始阶段高表达,随分化表达水平降低,这个变化过程与 X 染色体失活启动时相相一致。因此, SATB1 可能是胚胎发育过程中介导 X 染色体失活的重要分子。

4 展望

SATB1 可以和一些转录因子、染色质组蛋白修饰酶相互作用,并能结合特殊 DNA 序列,调控基因的表达,参与生物体的生理功能调节。近来研究表明无论是在 T 细胞发育或是乳腺癌细胞转移过程中, SATB1 总是扮演着一种宏观调控因子的角色,它的变化总是牵动众多基因表达的改变,有些基因被激活,有些基因则受到抑制。SATB1 上游应该存在一个或多个影响 SATB1 转录活性的机制, SATB1 会在不同的生理状态下与特定的相互作用蛋白结合,选择结合并调节不同的靶基因。SATB1 在乳腺癌细胞转移中的重要生物学功能预示 SATB1 是乳腺癌的一个预后指标,可以作为乳腺癌治疗(包括基因治疗)的靶点,因此发展针对 SATB1 化学和生物治疗手段在肿瘤治疗中可能具有广阔的应用前景。

参考文献(References)

- Galante S, Purbey PK, Notani D, Kumar PP. The third dimension of gene regulation: organization of dynamic chromatin loopscape by SATB1. *Curr Opin Genet Dev* 2007; 17(5): 408-14.
- Dickinson LA, Joh T, Kohwi Y, Kohwi-Shigematsu T. A tissue-specific MAR/SAR DNA-binding protein with unusual binding site recognition. *Cell* 1992; 70(4): 631-45.
- Cai S, Han HJ, Kohwi-Shigematsu T. Tissue-specific nuclear architecture and gene expression regulated by SATB1. *Nat Genet* 2003; 34(1): 42-51.
- Nakayama Y, Mian IS, Kohwi-Shigematsu T, Ogawa T. A nuclear targeting determinant for SATB1, a genome organizer in the T cell lineage. *Cell Cycle* 2005; 4(8): 1099-106.
- Galante S, Dickinson LA, Mian IS, Sikorska M, Kohwi-Shigematsu T. SATB1 cleavage by caspase 6 disrupts PDZ domain-mediated dimerization, causing detachment from chromatin early in T-cell apoptosis. *Mol Cell Biol* 2001; 21(16): 5591-604.
- Purbey PK, Singh S, Kumar PP, Mehta S, Ganesh KN, Mitra D, et al. PDZ domain-mediated dimerization and homeodomain-directed specificity are required for high-affinity DNA binding by SATB1. *Nucleic Acids Res* 2008; 36(7): 2107-22.
- Seo J, Lozano MM, Dudley JP. Nuclear matrix binding regulates SATB1-mediated transcriptional repression. *J Biol Chem* 2005; 280(26): 24600-9.
- Dickinson LA, Dickinson CD, Kohwi-Shigematsu T. An atypical homeodomain in SATB1 promotes specific recognition of the key structural element in a matrix attachment region. *J Biol Chem* 1997; 272(17): 11463-70.
- Yasui D, Miyano M, Cai S, Varga-Weisz P, Kohwi-Shigematsu T. SATB1 targets chromatin remodelling to regulate genes over long distances. *Nature* 2002; 419(6907): 641-5.
- Kumar PP, Purbey PK, Ravi DS, Mitra D, Galante S. Displacement of SATB1-bound histone deacetylase 1 corepressor by the human immunodeficiency virus type 1 transactivator induces expression of interleukin-2 and its receptor in T cells. *Mol Cell Biol* 2005; 25(5): 1620-33.
- Kumar PP, Bischof O, Purbey PK, Notani D, Urlaub H, Dejean A, et al. Functional interaction between PML and SATB1 regulates chromatin-loop architecture and transcription of the MHC class I locus. *Nat Cell Biol* 2007; 9(1): 45-56.
- Kumar PP, Purbey PK, Sinha CK, Notani D, Limaye A, Jayani RS, et al. Phosphorylation of SATB1, a global gene regulator, acts as a molecular switch regulating its transcriptional activity *in vivo*. *Mol Cell* 2006; 22(2): 231-43.
- Tan JA, Sun Y, Song J, Chen Y, Krontiris TG, Durrin LK. SUMO conjugation to the matrix attachment region-binding protein, special AT-rich sequence-binding protein-1 (SATB1), targets SATB1 to promyelocytic nuclear bodies where it undergoes caspase cleavage. *J Biol Chem* 2008; 283(26): 18124-34.
- Liu J, Barnett A, Neufeld EJ, Dudley JP. Homeoproteins CDP and SATB1 interact: potential for tissue-specific regulation. *Mol Cell Biol* 1999; 19(7): 4918-26.
- Yeh TY, Chuang JZ, Sung CH. Dynein light chain rp3 acts as a

- nuclear matrix-associated transcriptional modulator in a dynein-independent pathway. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 15): 3431-43.
- 16 Purbey PK, Singh S, Notani D, Kumar PP, Limaye AS, Galande S. Acetylation-dependent interaction of SATB1 and CtBP1 mediates transcriptional repression by SATB1. *Mol Cell Biol* 2009; 29(5):1321-37.
 - 17 Alvarez JD, Yasui DH, Niida H, Joh T, Loh DY, Kohwi-Shigematsu T. The MAR-binding protein SATB1 orchestrates temporal and spatial expression of multiple genes during T-cell development. *Genes Dev* 2000; 14(5): 521-35.
 - 18 Nie H, Maika SD, Tucker PW, Gottlieb PD, Nie H, Maika SD, *et al.* A role for SATB1, a nuclear matrix association region-binding protein, in the development of CD8SP thymocytes and peripheral T lymphocytes. *J Immunol* 2005; 174(8): 4745-52.
 - 19 Nie H, Yao X, Maika SD, Tucker PW. SATB1 is required for CD8 coreceptor reversal. *Mol Immunol* 2008; 46(1): 207-11.
 - 20 Cai S, Lee CC, Kohwi-Shigematsu T. SATB1 packages densely looped, transcriptionally active chromatin for coordinated expression of cytokine genes. *Nat Genet* 2006; 38(11): 1278-88.
 - 21 Wen J, Huang S, Rogers H, Dickinson LA, Kohwi-Shigematsu T, Noguchi CT. SATB1 family protein expressed during early erythroid differentiation modifies globin gene expression. *Blood* 2005; 105(8): 3330-9.
 - 22 Wang L, Di LJ, Lv X, Zheng W, Xue Z, Guo ZC, *et al.* Inter-MAR association contributes to transcriptionally active looping events in human beta-globin gene cluster. *PLoS ONE* 2009; 4(2): e4629.
 - 23 Gong H, Wang Z, Zhao GW, Lv X, Wei GH, Wang L, *et al.* SATB1 regulates beta-like globin genes through matrix related nuclear relocation of the cluster. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 383(1):11-5.
 - 24 Steidl U, Steidl C, Ebralidze A, Chapuy B, Han HJ, Will B, *et al.* A distal single nucleotide polymorphism alters long-range regulation of the PU.1 gene in acute myeloid leukemia. *J Clin Invest* 2007; 117(9): 2611-20.
 - 25 Gotzmann J, Meissner M, Gerner C. The fate of the nuclear matrix-associated-region-binding protein SATB1 during apoptosis. *Cell Death Differ* 2000; 7(5): 425-38.
 - 26 Sun Y, Wang T, Su Y, Yin Y, Xu S, Ma C, *et al.* The behavior of SATB1, a MAR-binding protein, in response to apoptosis stimulation. *Cell Biol Int* 2006; 30(3): 244-7.
 - 27 Han HJ, Russo J, Kohwi Y, Kohwi-Shigematsu T. SATB1 reprogrammes gene expression to promote breast tumour growth and metastasis. *Nature* 2008; 452(7184): 187-93.
 - 28 Agrelo R, Souabni A, Novatchkova M, Haslinger C, Leeb M, Komnenovic V, *et al.* SATB1 defines the developmental context for gene silencing by Xist in lymphoma and embryonic cells. *Dev Cell* 2009; 16(4): 507-16.

SATB1: A Chromatin Organizer and Global Regulator for Gene Expression

Juan Wang^{1,3}, Zheng Xue², Wen-Ji Dong^{1*}

¹Department of Cell Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100005, China; ²National Laboratory of Medical Molecular Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100005, China;

³Marine College, Shandong University at Weihai, Weihai 264209, China)

Abstract SATB1 (special AT-rich sequences binding protein 1) is polymerized and forms a cage-like structure surrounding heterochromatin, whereby it tethers nuclear matrix and matrix attachment region through direct binding, dynamically orchestrating chromatin DNA loop formation. Signaling events trigger phosphorylation, acetylation, and sumoylation on SATB1, thereby either modulating its DNA binding ability or changing its intranuclear localization. SATB1 associates with a number of molecules, recruits chromatin remodeling complexes and histone modifying enzymes and regulates gene expression temporospatially. This review highlights the roles of SATB1 in cell differentiation, apoptosis, tumor growth and metastasis, and X chromosome inactivation. SATB1 holds promise in clinical therapeutics, particularly cancer metastasis treatment.

Key words SATB1; matrix attachment region; post-translation modifications; tumour metastasis

Received: June 6, 2009 Accepted: December 28, 2009

This work was supported in part by the institutional fund of Chinese Academy of Medical Sciences and the National Laboratory of Medical Molecular Biology

*Corresponding author. Tel: 86-65295937, E-mail: wdong@ibms.pumc.edu.cn