明显减缓,说明 PinX1 基因能抑制细胞生长;通过流式细胞仪检测转染目的基因后细胞生长周期的改变后发现,相对于未处理的 MKN28 细胞或仅转染入空载体的 MKN28 细胞(K28),转染 PinX1 基因后的 MKN28 细胞(P28)增殖变慢,细胞生长阻滞于 G_0/G_1 期,细胞形态上发生体积增大、核仁明显增多等进入危急状态改变[10]。说明 PinX1 基因可使细胞阻滞于细胞间期或脱离细胞周期。

以往研究表明,PinX1 是一个强的端粒酶抑制剂和一个潜在的抑癌基因。PinX1 及其端粒酶抑制域 TID 域可以直接结合于 hTERT,进而抑制端粒酶活性、缩短端粒、诱导凋亡[4]。不仅如此,有作者还发现在体外 PinX1 可直接结合于 TERT 蛋白及端粒 RNA 的亚单位,认为 PinX1 还可通过结合 hTERT-hTR 复合体或抑制核糖核蛋白复合体等途径抑制端粒酶活性[11,12]。另外也有作者证明,PinX1 介导 hTERT 的核酸定位和抑制端粒酶活性是 2 个不同的功能,因为在突变型的 PinX1 虽然失去了介导 hTERT 的核酸定位功能,但仍然保存有抑制端粒酶活性的功能[13]。

这与以前的报道一致,以往研究表明当该基因转染入肿瘤细胞后,能强力抑制端粒酶活性,缩短端粒[10,11],进而使肿瘤细胞失去永生化,出现生长、增殖变慢、凋亡等改变。这样从体外实验证明了该基因对胃癌 MKN28 细胞的抑制作用,初步为该基因应用于临床治疗打下一定的实验基础。

参考文献:

[1] Blasco M A. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond [J]. Nat Rev Genet, 2005, 6(8): 611-622.

[2] Poole J C, Andrews L G, Tollefsbol T O. Activity, function, and gene regulation of the catalytic subunit of telomerase (hTERT) [J]. Gene, 2001, 269(1-2): 1-12.

[3] Olaussen K A, Dubrana K, Domont J, *et al*. Telomeres and telomerase as targets for anticancer drug development [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 57(3): 191-214.

[4] Zhou X Z, Lu K P. The Pin2/TRF1-interacting protein PinX1 is a potent telomerase inhibitor [J]. Cell, 2001, 107(3): 347-359.

[5] Lantuejoul S, Soria J C, Morat L, *et al*. Telomere shortening and telomerase reverse transcriptase expression in preinvasive bronchial lesions [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(5): 2074-2082.

[6] Cairney C J, Keith W N. Telomerase redefined: integrated regulation of hTR and hTERT for telomere maintenance and telomerase activity [J]. Biochimie, 2008, 90(1): 13-23.

[7] Masutomi K, Possemato R, Wong J M, *et al*. The telomerase reverse transcriptase regulates chromatin state and DNA damage responses [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(23): 8222-8227.

[8] Shin J S, Hong A, Solomon M J, *et al*. The role of telomeres and telomerase in the pathology of human cancer and aging [J]. Pathology, 2006, 38(2): 103-113.

[9] Shay J W, Wright W E. Senescence and immortalization: role of telomeres and telomerase [J]. Carcinogenesis, 2005, 26867-874.

[10] Sung Y H, Choi Y S, Cheong C, *et al*. The pleiotropy of telomerase against cell death [J]. Mol Cells, 2005, 19(3): 303-309.

[11] Lin J, Blackburn E H. Nucleolar protein PinX1p regulates telomerase by sequestering its protein catalytic subunit in an inactive complex lacking telomerase RNA [J]. Genes Dev, 2004, 18(4): 387-396.

[12] Banik S S, Counter C M. Characterization of interactions between PinX1 and human telomerase subunits hTERT and hTR [J]. J Biol Chem, 2004, 279(50): 51745-51748.

[13] Lin J, Jin R, Zhang B, *et al*. Characterization of a novel effect of hPinX1 on hTERT nucleolar localization [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 353(4): 946-952.

(编辑 张 维)

中华临床医师杂志(电子版)征稿、征订

由中华人民共和国卫生部主管,中华医学会主办,中华医学电子音像出版社出版的中华临床医师杂志(电子版)ISSN 1674-0785 CN 11-9147/R 于 2007 年正式创刊,月刊,以光盘附纸质导读形式面向全国公开发行,邮发代号:80-728。本刊为《万方数据——数字化期刊群》全文上网期刊,《中国核心期刊(遴选)数据库》《中文科技期刊数据库(全文版)》《中国学术期刊网络出版总库》收录期刊。

主要栏目:述评、专家笔谈、临床研究、实验研究、综述、临床经验、病例报告等。本刊特色栏目:(1)讲座(视频);(2)外科手术案例分析(视频);(3)影像及电生理诊断典型图像分析(动态图像)。欢迎投稿! 2009 年度,本刊将陆续刊出 24 个重点栏目,每期包含 5~10 个精品视频。同时,本刊特别邀请北大第一医院录制病例讨论系列视频。其内容详实,图像清晰,全部由临床一线名家主讲,是广大临床医师难得的学习资料。欢迎订阅!

投稿信箱:北京市 100035-50 信箱 编辑部 收 **邮编:**100035

网址:www. clinicmed. net **电子邮件:**Lcdoctor@163. com

电话:(010)62219211 **传真:**(010)62234701