

HCV 感染通过 Erk 信号的激活上调 PTTG1 的表达

冯丹丹, 杨硕, 李红霞, 顾娜, 闫军

首都医科大学附属北京佑安医院肿瘤生物治疗科, 北京 100069

摘要 为探讨丙型肝炎病毒(HCV)感染导致肝细胞癌发生的分子机制,利用前期研究建立的体外 HCV 细胞培养体系,将 HCV JFH-1 RNA 转染 CD81-Huh7 细胞,确定能够获得感染性 HCV 后,收集 HCV 转染后 10,50,100 和 150d 的细胞,采用 Real time PCR 及 Western Blot 法检测不同时间点细胞内垂体瘤转化基因 1 (PTTG1) 基因和蛋白水平的表达情况,同时检测总 MAPK/Erk1/2,磷酸化 Erk1/2(p-Erk1/2)蛋白的表达。随后,用干扰素抑制 HCV 的感染,再检测 PTTG1 及 MAPK/Erk1/2 的表达情况,以及用 MAPK/Erk 抑制剂(PD98059)阻断 MAPK/Erk 1/2 的磷酸化后,检测 PTTG1 的表达情况。结果显示,HCV 转染的细胞与未转染细胞比较,PTTG1 的 mRNA 和蛋白表达均显著增加,p-Erk1/2 蛋白显著升高 ($P<0.05$);抑制 HCV 感染显著降低 PTTG1 的表达和 MAPK/Erk1/2 的磷酸化 ($P<0.05$);MAPK/Erk1/2 抑制剂显著降低了 PTTG1 基因和蛋白的表达 ($P<0.05$)。体外 HCV 感染可以导致 MAPK/Erk 信号通路的磷酸化,进一步导致原癌基因 PTTG1 的表达增加,这可能是慢性 HCV 感染导致 HCV 相关性肝细胞癌发生的分子机制之一。

关键词 HCV 感染;CD81-Huh7 细胞;MAPK/Erk 信号通路;PTTG1 基因

中图分类号 R512.6*3

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2012.13.002

HCV Infection Up-regulates PTTG1 Expression via MAPK/Erk Pathway

FENG Dandan, YANG Shuo, LI Hongxia, GU Na, LU Jun

Tumor Biotherapy Ward of Beijing YouAn Hospital, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract To investigate the possible molecular pathogenesis of hepatocellular carcinoma (HCC) induced by HCV infection, CD81-Huh7 cell was transfected by HCV-JFH1 RNA as described in our previous studies. Cells were collected 10, 50, 100 and 150 days after the HCV RNA transfection and were passaged every 3-4 days. PTTG1 mRNA and protein expressions were detected by Real time PCR and Western Blot. The phosphorylated Erk kinase (p-Erk) and the total Erk1/2 protein level were measured by Western blot. MAPK/Erk inhibitor (PD98059) was applied to block the phosphorylation of Erk1/2. HCV was inhibited by IFN. It is found that the levels of PTTG1 mRNA and protein are significantly increased at above time point in HCV transfected cells as compared to the untransfected cells. Parallel with PTTG1, the p-Erk is significantly increased in the transfected groups as compared with the untransfected groups. The inhibition of HCV has significantly decreased the expression of PTTG1 and the phosphorylation of MAPK/Erk1/2; MAPK/Erk1/2 inhibitor has significantly decreased the PTTG1 expression. The HCV infection activates MAPK/Erk1/2 pathway and leads to the increase of oncogenic PTTG1 over-expression, which may be one of the pathogenesis of the HCV related HCC development.

Keywords HCV infection; CD81-Huh7 cell; MAPK/Erk signal pathway; PTTG1

0 引言

目前,全球约有 1.7 亿人感染丙型肝炎病毒(HCV),HCV

感染是引起慢性肝病的主要原因,可以导致肝硬化和肝细胞癌的发生,已成为严重危害公众健康的疾病^[1]。目前,HCV 相

收稿日期:2012-03-23;修回日期:2012-04-16

基金项目:北京市自然科学基金项目(7092044)

作者简介:冯丹丹,住院医师,研究方向为肝细胞癌免疫治疗,电子信箱:fengdandan83@gmail.com;闫军(通信作者),教授,研究方向为慢性肝病、肝癌,电子信箱:lujun98@gmail.com

关性肝细胞癌分子发病机制不十分清楚。研究发现,丙型肝炎病毒不能整合到肝细胞的基因组中,但 HCV 产生的一些蛋白可能通过诱导肝细胞增殖、激活参与肝细胞癌变的几个细胞信号通路,如 Erk, JNK 和 Akt 信号通路,最终导致肝癌发生^[2-5]。有报道,肝癌组织中存在 PTTG1 的高表达及 Erk 信号通路的激活^[6-7]。

垂体瘤转化基因 1 (PTTG1) 最早从大鼠垂体瘤细胞中分离出来^[8],具有修复 DNA 损伤和调节细胞周期的生理功能。PTTG1 的过表达可以诱导细胞转化和肿瘤的发生,最终导致染色体不稳定,并能减少 P53 诱导的细胞凋亡^[9],提示 PTTG1 可能作为原癌基因介导了肿瘤的发生。另外,研究发现,PTTG1 在 SH-J1, SK-Hep1, Huh-7 等肝癌细胞株中都存在过表达情况。PTTG1 siRNA 不仅可以降低肝癌细胞株 Huh-7 的生长潜能,还能明显抑制裸鼠 SH-J1 肿瘤的生长^[10]。这些均提示 PTTG1 作为原癌基因是导致肝细胞癌发生的重要机制。但是,其中的细胞信号传导通路目前尚无研究报道。

MAPKs 参与细胞的多种生长调控过程,在许多外因(包括分裂素、细胞因子和生长因子)的作用下,p44/42 MAPK (Erk1/2) 信号传导通路会被激活,其中,Erk1/2 分子还在肝癌的诊断和治疗中发挥重要作用。本研究前期建立了 HCV 体外细胞培养模型,本文将进一步探讨 PTTG1 在 HCV 感染相关肝细胞癌发生过程中的作用,研究 PTTG1 与肝细胞癌发生之间的信号传导途径,寻找 HCV 感染相关肝细胞癌的诊断和治疗新靶点。

1 方法

1.1 细胞培养

CD81-Huh7 细胞株为本实验室构建^[11],DMEM 培养基和 Opti-MEM 无血清培养基购自美国 Invitrogen 公司,包含 HCV 2a 全长基因序列的 pJFH1 质粒由日本 Takaji Wakita 教授惠赠,干扰素- α (IFN- α) 购自美国 Schering-Plough 公司,试剂 PD98059 购自 Promega 公司。

收集 DMEM 培养基培养的单层贴壁 CD81-Huh7 细胞,Opti-MEM 无血清培养基制备细胞密度为 2.5×10^7 /mL 的悬浮液。将总量为 400 μ L 的细胞悬浮液 (10^7 个细胞) 和 10 μ g 体外转录而来的 HCV JFH1 2a RNA 混匀,用移液管将混合物移入 0.4cm 电极间距的电转杯中。电转过程在 Bio-Rad 电穿孔仪上完成。电转条件:电容 950 μ F,电阻 100 Ω ,电压 270mV,持续时间 104ms。电转后立即将细胞置于冰上 10min,将细胞移入已有新鲜全培养基的培养瓶中。3—4d 传代一次,整个实验过程中保持细胞生长状态良好。

细胞被分为多组。(1) 亲本细胞:无任何干预的 CD81-Huh7 细胞;(2) 空电转细胞:只受到电转过程的干预,无 HCV JFH-1 RNA 转染进去的 CD81-Huh7 细胞;(3) 10d、50d、100d、150d 细胞:分别是 HCV JFH-1 RNA 转染后培养 10,50,100,150d 的 CD81-Huh7 细胞;(4) IFN- α 处理组:

HCV 感染的细胞在 50,150d 收集之前 72h 加入 IFN- α (1000IU/mL) 继续孵育直至细胞收集;(5) PD98059 处理组:HCV 转染细胞和空电转细胞在各时间点收集之前 72h 加入 MEK1/2 抑制剂 PD98059 (50 μ mol/L) 继续孵育直至细胞收集。丙型肝炎病毒 RNA 定量在第一个月每 10d 检测一次,随后每 50d 检测一次直到第 150d。所有实验独立重复 3 次。

1.2 蛋白免疫印迹

细胞裂解液 (Nonidet P-40 lysis buffer) 购自美国 Sigma 公司,BCA 蛋白分析试剂盒和增强化学发光检测系统购自美国 Pierce 生物科技有限公司,PVDF 膜购自美国 Millipore 公司,PTTG1 (DCS-280) 一抗购自美国 Santa Cruz 生物技术有限公司,Erk1/2 mAb 和 phospho-Erk1/2 mAb 均购自美国 CST 公司。

收集细胞,细胞裂解液与细胞充分混匀,孵育。细胞裂解产物 4 $^{\circ}$ C 条件下 12000g 离心力离心 10min。收集上清,BCA 蛋白分析试剂盒进行蛋白浓度测定。等量蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE),将蛋白转移到 PVDF 膜上。脱脂奶粉封闭后,PVDF 膜浸泡在 1:200 稀释的一抗中 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,适当浓度二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育 1h,增强化学发光检测系统检测目的蛋白,暗室胶片曝光记录数据。所有实验独立重复 3 次。

1.3 RNA 提取和 RT-PCR 定量

细胞中总 RNA 提取使用的试剂 Trizol,以及 RNA 逆转录成为 cDNA 使用的逆转录试剂盒 SuperScript III 1ST strand cDNA Synthesis Kit 均购自美国 Invitrogen 公司。SYBR Premix Ex TaqTM Perfect Real Time system 购自中国大连 Takara 公司。引物由北京赛百盛基因技术有限公司合成,见表 1。

利用 ABI 7300 型 PCR 仪,严格按照 SYBR Premix Ex TaqTM Perfect Real Time system 说明书进行实时定量 PCR 检测。每个样本的循环阈值 (C_t) 独立检测 3 次。 $\Delta\Delta C_t$ 用于根据 GAPDH 的表达来标准化目的基因的相对表达变化,从而量化基因表达的差异。

表 1 Real time PCR 定量检测 HCV 感染后 PTTG1 mRNA 表达量及 HCV 病毒载量所用引物

Table 1 Primers used to detect HCV RNA and PTTG1 mRNA levels before and after HCV infection in CD81-Huh7 cells by Real time PCR

目的基因	引物序列
GAPDH	正向引物 5'-TTC AAT GGC ACA GTC AAG GC-3'
	反向引物 5'-TCA CCC CAT TTT ATG TTA GCG-3'
HCV	正向引物 5'-TCT GCG GAA CCG GTG AGT A-3'
	反向引物 5'-TCA GGC AGT ACC ACA AGG C-3'
PTTG1	正向引物 5'-CGG CTG TTA AGA CCT GCA ATA ATC-3'
	反向引物 5'-TTC AGC CCA TCC TTA GCA ACC-3'

2 结果

2.1 Real time PCR 定量检测 HCV 感染后 PTTG1 mRNA 水平的表达量

Real time PCR 定量结果显示,与未转染细胞比较,HCV JFH1 RNA 转染 10d 后,CD81-Huh7 细胞内 HCV RNA 产量明显提高,同时,PTTG1 mRNA 水平的表达量也有明显增高,具有显著性差异(3.98 ± 0.54 vs 1.0 ± 0.0 对照, $P < 0.05$),且直到感染后 5 个月一直处于高水平,但是 PTTG1 mRNA 转录水平与 HCV 病毒滴度无线性相关(图 1)。

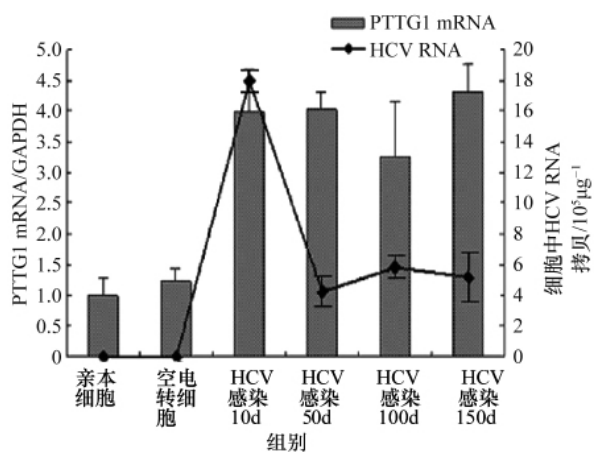


图 1 JFH-1 RNA 电转前后 CD81-Huh7 细胞中 HCV RNA 和 PTTG1 mRNA 表达的检测 (Real time PCR 法)

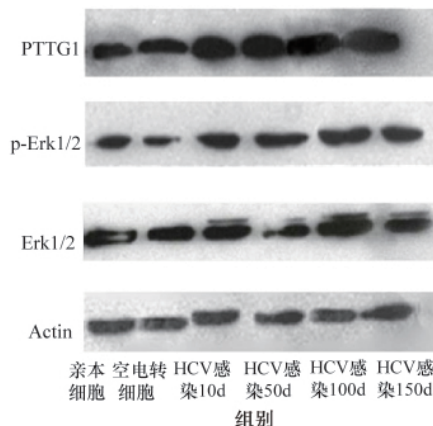
Fig. 1 HCV RNA and PTTG1 mRNA levels before and after HCV infection in CD81-Huh7 cells (Real time PCR)

2.2 Western Blot 法检测感染前后 PTTG1 和 Erk1/2 蛋白的表达

蛋白免疫印迹检测 HCV 感染前后 PTTG1 和 Erk1/2 蛋白的表达,根据内参 Actin 的表达标准化 PTTG1、p-Erk1/2 和 Erk1/2 的相对表达量,根据 Erk1/2 的表达标准化 p-Erk1/2 的相对表达量。Actin 作为内部参照,所有实验均重复 3 次。与未转染 CD81-Huh7 细胞比较,HCV 感染细胞中 PTTG1 蛋白表达水平出现明显升高,具有显著性差异(1.8 ± 0.30 vs 1.0 ± 0.0 对照, $P < 0.05$),且 HCV 感染细胞中的 Erk1/2 磷酸化作用也明显增强,具有显著性差异 (1.48 ± 0.31 vs 1.0 ± 0.0 对照, $P < 0.05$),但各组之间的总 Erk1/2 表达量无显著差异(图 2)。

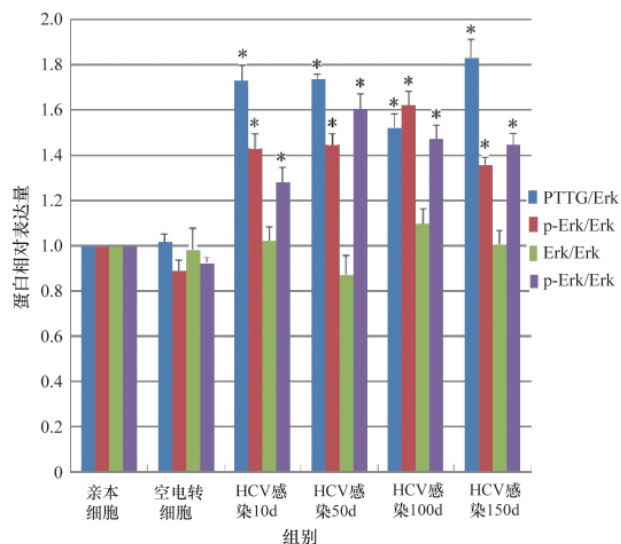
2.3 MAPK/Erk 抑制剂 PD98059 下调 PTTG1 表达

蛋白免疫印迹检测 MAPK/Erk 抑制剂 PD98059 对 PTTG1 和 Erk1/2 蛋白表达的影响,根据内参 Actin 的表达标准化 PTTG1 和 p-Erk1/2 的相对表达量。Actin 作为内部参照,所有实验均重复 3 次。MAPK 激酶 (MEK1/2) 的抑制剂 PD98059 刺激空电转细胞和 HCV 感染 50d 的细胞,显著降低了 Erk1/2 的磷酸化作用 ($0.28 \pm 0.07, 0.54 \pm 0.06$ vs $1.0 \pm 0.0, P < 0.05$)。另外,PD98059 干预的空电转细胞与未干预的空电转



(a) Western Blot 法检测 HCV 感染前后 PTTG1、p-Erk1/2 和总 Erk1/2 蛋白的表达水平

(a) PTTG1, Erk1/2 and p-Erk levels before and after HCV infection in CD81-Huh7 cells (Western Blot)



(b) HCV 感染前后 PTTG1、p-Erk1/2 和总 Erk1/2 蛋白的相对表达量 (* $P < 0.05$)

(b) Relative expression of PTTG1, p-Erk1/2 and Erk1/2 before and after HCV infection in CD81-Huh7 cells (* $P < 0.05$)

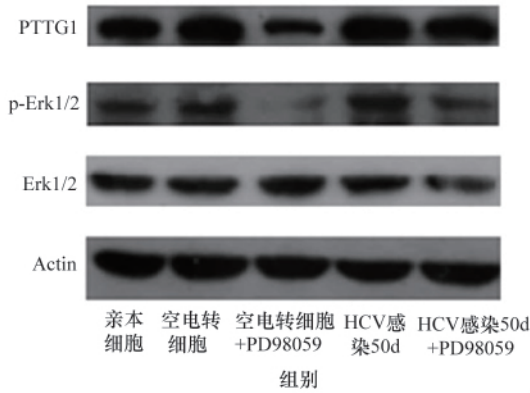
图 2 HCV 感染上调 PTTG1 和 p-Erk1/2 蛋白的表达

Fig. 2 HCV infection up-regulates the expression of PTTG1 and p-Erk1/2

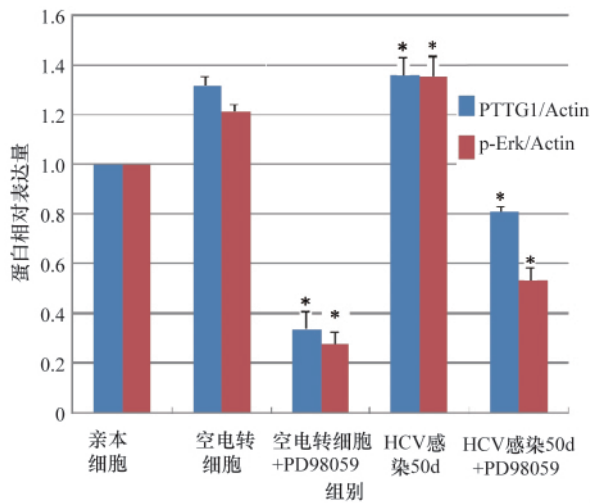
细胞相比,PTTG1 蛋白表达水平降低,具有显著性差异(0.34 ± 0.09 vs $1.32 \pm 0.04, P < 0.05$)。同样地,PD98059 作用后,HCV 感染 50d 出现的 PTTG1 表达上调趋势也明显被抑制(0.81 ± 0.02 vs $1.36 \pm 0.08, P < 0.05$)。但是,PD98059 作用后,检测空电转细胞和 HCV 感染 50d 细胞中总 Erk1/2 表达水平,并未出现显著降低(图 3)。

2.4 干扰素-α 对 PTTG1 和 Erk1/2 表达的影响

RT-PCR 法检测 IFN-α 刺激 HCV 感染细胞后 HCV mRNA 转录水平,GAPDH 作为内参,所有实验重复 3 次。作为 HCV 的抑制剂,IFN-α 刺激 HCV 感染细胞后,显著抑制了感



(a) Western Blot 法检测 MAPK/Erk 抑制剂 PD98059 对 PTTG1、p-Erk1/2 和总 Erk1/2 蛋白表达水平的影响
(a) The effect of MAPK/Erk inhibitor (PD98059) on PTTG1, Erk1/2 and p-Erk1/2 expression (Western Blot)



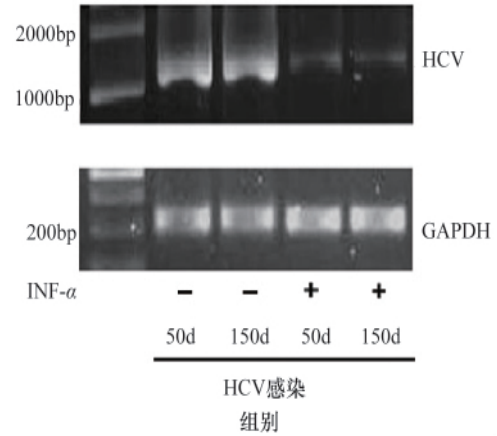
(b) PTTG1 和 p-Erk1/2 蛋白的相对表达量 (* $P < 0.05$)
(b) The relative expression of PTTG1 and p-Erk1/2 (* $P < 0.05$)
图 3 PD98059 抑制 Erk1/2 磷酸化阻断了 HCV 感染引起的 PTTG1 表达上调

Fig. 3 Inhibition of phosphorylated Erk1/2 abolished the effect of HCV infection on PTTG1 expression

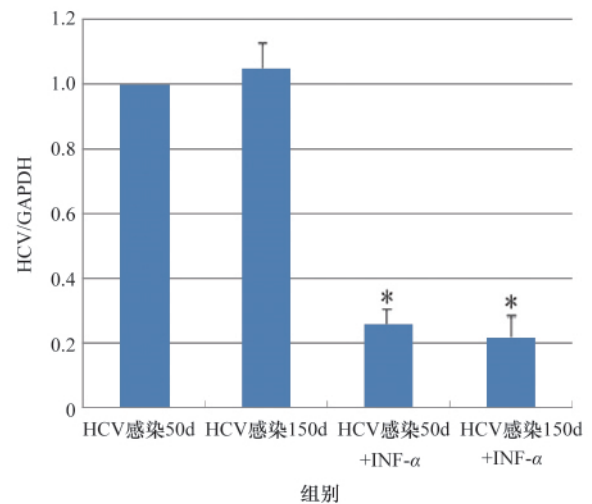
染后 50d 和 150d 的 HCV mRNA 转录水平,与对照组相比,差异显著(0.26 ± 0.05 vs 1.0 ± 0.0 ; 0.22 ± 0.06 vs 1.05 ± 0.09 对照, $P < 0.05$, 图 4)。IFN- α 处理后,PTTG1 (0.23 ± 0.05 vs 1.0 ± 0.0 ; 0.19 ± 0.04 vs 1.13 ± 0.10 对照, $P < 0.05$) 和 p-Erk1/2 (0.25 ± 0.08 vs 1.0 ± 0.0 ; 0.25 ± 0.05 vs 1.01 ± 0.21 对照, $P < 0.05$) 表达水平也出现明显的降低,具有显著性差异(图 5(a), 5(b))。各实验组之间的总 Erk1/2 水平无差异。

3 讨论

目前,丙型肝炎病毒感染引起肝细胞癌的分子机制还不十分清楚。本研究利用体外 HCV 细胞培养模型,发现 HCV 感染后 PTTG1 的表达增加,而 PTTG1 表达的改变通过 MAPK/



(a) RT-PCR 方法检测 CD81-Huh7 细胞 HCV mRNA 水平
(a) HCV mRNA levels in CD81-Huh7 cells were detected by RT-PCR

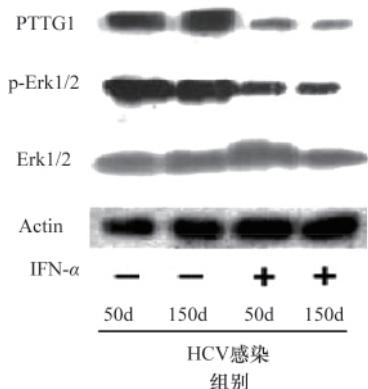


(b) HCV 的相对表达量 (* $P < 0.05$)
(b) The relative expression of HCV (* $P < 0.05$)

图 4 IFN- α 抑制丙肝病毒的复制
Fig. 4 IFN- α inhibited HCV replication

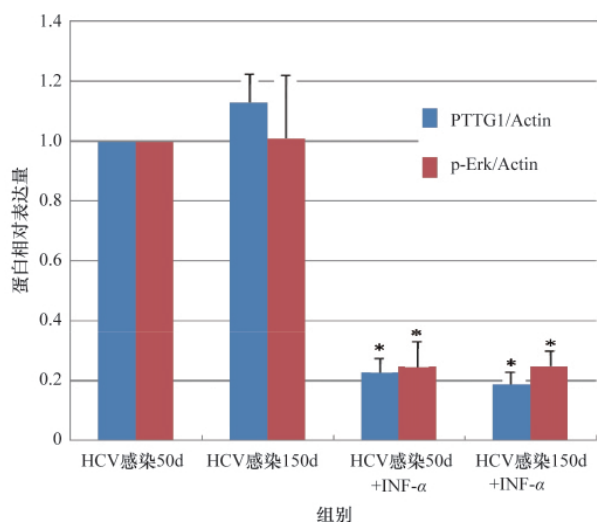
Erk 信号通路调节,提示 HCV 慢性感染通过激活 MAPK/Erk 信号通路,上调原癌基因 PTTG1 的表达,可能是诱导肝细胞增殖、转化,导致肝细胞癌发生的重要机制。

PTTG1 是分离酶抑制剂,对细胞分裂期间姐妹染色单体的分离起着重要的调节作用^[12],据报道,PTTG1 在垂体瘤、甲状腺瘤、乳腺癌、卵巢癌、肺癌及消化系统肿瘤中表达增加,而在相应正常组织中表达正常,提示 PTTG1 与这些肿瘤的形成密切相关^[9]。研究还发现,PTTG1 的过量表达与大肠癌的局部浸润和血管转移关系密切^[13]。其他研究也得到类似结果,发现 PTTG1 是与肿瘤转移相关的重要信号基因^[14-15]。PTTG1 介导的肿瘤发生机制包括诱导肿瘤细胞的生长、染色体不稳定性 and 非整倍性的发生、抑制细胞凋亡等作用^[9,16]。近来,在肝癌组织中也发现了 PTTG1 的高表达情况,而且在体外及动物实验中,利用 PTTG1 siRNA 可以显著抑制肝癌的生长,提示



(a) 蛋白免疫印迹法检测 CD81-Huh7 细胞中 PTTG1, p-Erk1/2, 总 Erk1/2 的蛋白表达水平

(a) Protein levels of PTTG1, p-Erk1/2, total Erk1/2 and actin in CD81-Huh7 cells were examined by Western blot



(b) 根据内参 Actin 的表达水平标准化 PTTG1 和 p-Erk1/2 的相对表达量 (* $P < 0.05$)

(b) The relative levels of PTTG1 and p-Erk1/2 are normalized to actin (* $P < 0.05$)

图 5 IFN- α 降低 PTTG1 和 p-Erk1/2 的表达水平
Fig. 5 IFN- α inhibited the protein levels of PTTG1 and p-Erk1/2

PTTG1 过量表达与肝癌的发生进展紧密相关^[10]。本研究利用体外细胞培养模型进一步研究确定了 PTTG1 在参与 HCV 感染相关性肝癌的发展过程中的信号传导通路及分子机制。

在调节细胞生长和凋亡的动态过程中,Erk1/2 起着重要作用^[7]。结构分析表明,PTTG1 转录激活区包含一个 MAPK 磷酸化作用位点(P-X-S/T-P),S162 位点是 PTTG1 转录激活功能的关键位点,在体外实验中,S162 位点可以被 MAPK 磷酸化^[18]。已证实,在多种细胞如恶性星形细胞瘤、非肿瘤细胞和垂体细胞的发生发展过程中,MAPK/Erk 信号通路均参与了 PTTG1 的调控过程^[19-20]。在病毒感染过程中,MAPK/Erk 的磷酸化作用是延迟宿主细胞凋亡的一种重要机制。曾有研究报

道,肝细胞癌中 Erk 信号的活化提示疾病的不良预后,且肝癌组织中 Erk 信号的活化与 HCV 感染密切相关^[5]。然而,HCV 感染导致 MAPK/Erk 信号激活的下游分子机制尚无报道。本研究发现,体外 HCV 感染后 PTTG1 表达显著增加,同时出现 Erk1/2 蛋白磷酸化作用增强。用干扰素抑制 HCV 感染后,能同时阻断 PTTG1 的表达和 Erk1/2 的磷酸化。而且,用 MAPK/Erk 抑制剂阻断 Erk1/2 磷酸化以后,上调的 PTTG1 受到显著地抑制。这些结果显示 HCV 感染后原癌基因 PTTG1 的过量表达是通过 MAPK 途径中 Erk1/2 蛋白的激活实现的;MAPK/Erk 信号通路的活化在 HCV 相关性肝细胞癌的发展过程中有重要作用。由此推测,对于 HCV 相关性肝癌的治疗,Erk1/2 可能是一个潜在分子靶标,值得进一步研究关注。

4 结论

本文发现体外 HCV 感染可以导致 MAPK/Erk 信号通路的磷酸化,进一步导致原癌基因 PTTG1 的表达增加,这可能是慢性 HCV 感染导致 HCV 相关性肝细胞癌发生的分子机制之一。因此,Erk1/2 可能是一个将来 HCV 相关性肝细胞癌治疗的重要分子靶标,值得进一步研究关注。临床上干扰素- α 的使用可以有效抑制 HCV 病毒复制,从而阻断 HCV 致 HCC 的慢性病程,本研究发现 IFN- α 在抑制 HCV 病毒复制的同时,也抑制了 MAPK/Erk 信号通路的磷酸化,进一步推动了干扰素抗丙型肝炎病毒的机制研究。

参考文献 (References)

- [1] Wasley A, Alter M J. Epidemiology of hepatitis C: Geographic differences and temporal trends[J]. *Semin Liver Dis*, 2000, 20(1): 1-16.
- [2] Bartosch B, Thimme R, Blum H E, et al. Hepatitis C virus -induced epatocarcinogenesis[J]. *J Hepatol*, 2009, 51(4): 810-820.
- [3] Hayashi J, Aoki H, Kajino K, et al. Hepatitis C virus core protein activates the MAPK/ERK cascade synergistically with tumor promoter TPA, but not with epidermal growth factor or transforming growth factor alpha[J]. *Hepatology*, 2000, 32(5): 958-961.
- [4] Erhardt A, Hassan M, Heintges T, et al. Hepatitis C virus core protein induces cell proliferation and activates ERK, JNK, and p38 MAP kinases together with the MAP kinase phosphatase MKP-1 in a HepG2 Tet-Off cell line[J]. *Virology*, 2002, 292(2): 272-284.
- [5] Schmitz K J, Wohlschlaeger J, Lang H, et al. Activation of the ERK and AKT signalling pathway predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma and ERK activation in cancer tissue is associated with hepatitis C virus infection[J]. *J Hepatol*, 2008, 48(1): 83-90.
- [6] Ito Y, Sasaki Y, Horimoto M, et al. Activation of mitogen-activated protein kinases/extracellular signal-regulated kinases in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 1998, 27(4): 951-958.
- [7] Tsuboi Y, Ichida T, Sugitani S, et al. Overexpression of extracellular signal-regulated protein kinase and its correlation with proliferation in human hepatocellular carcinoma[J]. *Liver Int*, 2004, 24(5): 432-436.
- [8] Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG)[J]. *Mol Endocrinol*, 1997, 11(4): 433-441.
- [9] Vlotides G, Eigler T, Melmed S. Pituitary tumor-transforming gene: Physiology and implications for tumorigenesis [J]. *Endocr Rev*, 2007, 28

- (2): 165-186.
- [10] Cho-Rok J, Yoo J, Jang Y J, *et al.* Adenovirus-mediated transfer of siRNA against PTTG1 inhibits liver cancer cell growth *in vitro* and *in vivo*[J]. *Hepatology*, 2006, 43(5): 1042-1052.
- [11] 杨硕, 徐珩, 顾娜, 等. 高表达 CD81 的 Huh7 细胞株对提高 HCV 病毒感染效率的研究[J]. *北京医学*, 2010, 32(6): 424-427.
Yang Shuo, Xu Heng, Gu Na, *et al.* *Beijing Medical Journal*, 2010, 32(6): 424-427.
- [12] Zou H, McGarry T J, Bernal T, *et al.* Identification of a vertebrate sister-chromatid separation inhibitor involved in transformation and tumorigenesis[J]. *Science*, 1999, 285(5426): 418-422.
- [13] Heaney A P, Singson R, McCabe C J, *et al.* Expression of pituitary-tumour transforming gene in colorectal tumours [J]. *Lancet*, 2000, 355(9205): 716-719.
- [14] Ramaswamy S, Ross K N, Lander E S, *et al.* A molecular signature of metastasis in primary solid tumors[J]. *Nat Genet*, 2003, 33(1): 49-54.
- [15] Carvalho L, Yu J, Schwartzmann G, *et al.* RNA expression of the molecular signature genes for metastasis in colorectal cancer [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(5): 1321-1327.
- [16] Kawata K, Shimazaki R, Okabe S. Comparison of gene expression profiles in HepG2 cells exposed to arsenic, cadmium, nickel, and three model carcinogens for investigating the mechanisms of metal carcinogenesis[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2009, 50(1): 46-59.
- [17] Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, *et al.* Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: Regulation and physiological functions [J]. *Endocr Rev*, 2001, 22(2): 153-183.
- [18] Pei L. Activation of mitogen-activated protein kinase cascade regulates pituitary tumor-transforming gene transactivation function [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(40): 31191-31198.
- [19] Chamaon K, Kirches E, Kanakis D, *et al.* Regulation of the pituitary tumor transforming gene by insulin-like-growth factor-I and insulin differs between malignant and non-neoplastic astrocytes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331(1): 86-92.
- [20] Vlotides G, Cruz-Soto M, Rubinek T, *et al.* Mechanisms for growth factor-induced pituitary tumor transforming gene-1 expression in pituitary folliculostellate TtT/GF cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2006, 20(12): 3321-3335.

(责任编辑 代丽)

·学术动态·

“‘2012年空间机电与空间光学专业委员会 学术交流会’学术沙龙”征文

由中国空间科学学会空间机电与空间光学专业委员会主办的“‘2012年空间机电与空间光学专业委员会学术交流会’学术沙龙”拟于2012年11月7—10日在厦门市召开。

征文范围:(1)空间机电与空间光学研究的新技术、新方法与新思路;(2)卫星及有效载荷的国内外研究现状及发展趋势的分析与综述;(3)空间光学、机械和电子学相关的理论研究;(4)月球、火星等空间探测相关技术;(5)空间遥感器光学系统的设计与仿真技术;(6)智能材料与智能结构及其在空间领域的应用;(7)空间机构动力学、运动学分析及控制技术;(8)空间结构设计、分析与试验技术;(9)空间飞行器导航、制导与控制;(10)空间飞行器数据管理与数据通讯技术;(11)空间机器人及其相关技术;(12)空间机电与空间光学系统的环境防护技术;(13)其它相关理论与技术。

全文截稿日期:2012年6月30日。

联系电话:0431-86706162。

通信地址:长春市东南湖大路3888号中科院长春光机所星载一体化技术研究室(130033)。

电子信箱:spaceemo@126.com。

大会网站:<http://app01.cast.org.cn:7001/cast/bbsDetail.jsp?id=b3Qn8O6EPqc=&sid=S09>。