

T-STAR 基因对结肠癌细胞系 HCT-116 端粒酶活性的影响

张玲, 郭莲, 彭勇, 陈兵

张玲, 中国人民解放军第三军医大学西南医院预防保健科 重庆市 400038
郭莲, 彭勇, 陈兵, 中国人民解放军第三军医大学西南医院内分泌科
重庆市 400038

张玲, 女, 1962-10-29, 山西省太原市人, 汉族, 2001 年第三军医大学硕士, 讲师, 主治医师, 主要从事保健健康医学专业的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 30271442, No. 39980010

通讯作者: 陈兵, 400038, 重庆市沙坪坝区高滩岩正街 30 号, 中国人民解放军第三军医大学西南医院内分泌科. chenb@mail.tmmu.com.cn

电话: 023-68754465

收稿日期: 2005-03-01 接受日期: 2005-03-22

Effects of T-STAR gene on activity of telomerase in colon cancer cell line HCT-116

Ling Zhang, Lian Guo, Yong Peng, Bing Chen

Ling Zhang, Department of Disease Prevention and Health Protection, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Lian Guo, Yong Peng, Bing Chen, Department of Endocrinology, Southwest Hospital, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Supported by National Natural Science Foundation of China, No. 30271442 and No.39980010

Correspondence to: Dr. Bing Chen, Department of Endocrinology, Southwest Hospital, 30 Gaotanyan Center Street, Shapingba District, Chongqing 400038, China. chenb@mail.tmmu.com.cn

Received: 2005-03-01 Accepted: 2005-03-22

Abstract

AIM: To investigate the effects of testis-signal transduction and activator of RNA (T-STAR) on telomerase activity in human colon cancer cell line HCT-116.

METHODS: The T-STAR sense or antisense gene was transfected into HCT-116 cells with lipofectamine. The mRNA and protein expression of T-STAR were determined by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and western blot, and the activity of telomerase was measured by PCR-ELISA.

RESULTS: The expression of T-STAR mRNA and protein were significantly increased in T-STAR transfected cells (296% and 180% respectively, $P<0.01$), while markedly decreased in antisense T-STAR transfected ones (59% and 83.8% respectively, $P<0.01$). The activity of telomerase was significantly increased in T-STAR transfected cells, but decreased in antisense T-STAR transfected ones. The expression of T-STAR and the activity of telomerase manifested no significant difference between HCT-116 cells transfected with empty vector and non-transfected ones.

CONCLUSION: T-STAR gene may play an important role in the positive regulation of telomerase activity in human colon cancer HCT-116 cells.

Key Words: T-STAR; Telomerase; Human colon cancer cells; Cell transfection

Zhang L, Guo L, Peng Y, Chen B. Effects of T-STAR gene on activity of telomerase in colon cancer cell line HCT-116. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2005;13(11):1267-1271

摘要

目的: 通过正、反义 T-STAR (testis-signal transduction and activator of RNA) 基因转染结肠癌 HCT-116 细胞, 观察对细胞端粒酶活性的影响。

方法: 用脂质体 Lipofectamine 法将正、反义 T-STAR 基因转染入 HCT-116 细胞, 用 RT-PCR 及 Western blot 方法检测该细胞 T-STAR 基因 mRNA 和蛋白表达变化, 并用 PCR-ELISA 法检测细胞端粒酶活性改变。

结果: 在 T-STAR 转染的结肠癌 HCT-116 细胞中, T-STAR mRNA 和蛋白表达显著增加(分别为 296%, 180%, $P<0.01$), 端粒酶活性明显升高;而在反义 T-STAR 转染的细胞中, T-STAR mRNA 和蛋白表达显著下降(分别为 59%, 83.8%, $P<0.01$), 端粒酶活性明显降低。转染空白载体和未转染细胞中 T-STAR 表达极端粒酶活性无显著性差异。

结论: 结肠癌 HCT-116 细胞 T-STAR 基因可能参与细胞端粒酶活性的正相调节。

关键词: T-STAR; 端粒酶; 结肠癌细胞; 细胞转染

张玲, 郭莲, 彭勇, 陈兵. T-STAR 基因对结肠癌细胞系 HCT-116 端粒酶活性的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(11):1267-1271

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1267.asp>

0 引言

T-STAR 蛋白(testes-signal transduction and activator of RNA, T-STAR) 是一种新发现的 STAR 蛋白家族成员, 存在于哺乳动物细胞中, 为一种含有酪氨酸的 RNA 结合蛋白, 与酪氨酸激酶信号系统相关^[1-3], 在癌基因对细胞转化实验中 T-STAR 可能与细胞的端粒酶发生作用^[4]. 大部分进展期恶性肿瘤组织和细胞株

的端粒酶活性都维持有较高水平,而在绝大多数正常组织和细胞中的活性极低或无端粒酶活性,因此端粒酶的激活与肿瘤的发生发展密切相关^[5-8].我们将正、反义 T-STAR 基因转染入人结肠癌 HCT-116 细胞中,检测 T-STAR 基因表达增加或抑制后细胞的端粒酶活性改变,以观察 T-STAR 基因是否可能参与细胞端粒酶活性的调节.

1 材料和方法

1.1 材料 真核表达质粒载体 pcDNA3.1 购自 Invitrogen 生物公司;人 T-STAR 基因全长 cDNA 由英国 Leicester 大学 Chew 教授惠赠;T-STAR 全长 cDNA 被正向插入 pcDNA3.1 的 EcoRI 位点,或其 ApaI 酶(68-335nts)切片段被反向插入 pcDNA3.1 载体,分别构建得到人 T-STAR 全长基因的正义或反义真核表达重组质粒 pcDNA-STAR 和 pcDNA-asSTAR. 人结肠癌细胞株 HCT-116 由本院普通外科实验室提供. 转染试剂 Lipofectamine-2000 Reagent 购自 Invitrogen 公司;RPMI1640 培养基;小牛血清购自 Hyclone 公司;T-STAR mAb 购自美国 Santa Cruz Biotechnology 公司;兔抗羊 IgG-HRP 购自北京中山生物技术公司;RNA PCR 试剂盒购自大连宝生物公司;端粒酶 PCR ELISA 试剂盒购自 Roche 公司.

1.2 方法 人结肠癌细胞株 HCT-116 培养,用 RPMI1640 培养基(含 100 mL/L 小牛血清、青霉素 100 mg/L 及链霉素 100 mg/L),在 37℃,饱和湿度,50 mL/L CO₂ 环境中培养. 用 Lipofectamine 介导转染,按试剂说明进行操作. 转染前 1 d 将细胞以 1 × 10⁸/L 培养液的量转入 6 孔板中,当细胞融合生长至 50%-60%时,分别将空载体 pcDNA3.1 (对照组)、反义 pcDNA-asSTAR 及正义 pcDNA-STAR (实验组)转染细胞,转染 8 h 后换新鲜培养液,继续培养 24 h 后改用含 500 mg/L G418 的培养基进行阳性克隆筛选,10 d 时选取单克隆细胞扩大培养,改用含 200 mg/L G418 的培养基维持培养 2 wk. 筛选到的阳性克隆分别命名为 HCT-pcDNA, HCT-asSTAR 和 HCT-STAR. 阴性对照为无质粒 DNA 的转染细胞 HCT-116. 各转染细胞培养 48 h 后,收集 1 × 10⁵ 细胞,提取总 RNA,逆转录为 cDNA,进行 RT-PCR 检测. T-STAR 特异性引物序列为: P₁-5' CAGGATGGGACA TGCTTTG3', P₂-5' TCTGTAGACGCCCTTTGCT3';内参 β-actin 引物序列为: P₁-5' GTGGGCCGCTCTAGGC ACCAA3', P₂-5' CTCTTTGATGTCACGCACGATTTC3'. PCR 的扩增条件为: 95℃ 5 min-95℃ 45 s, 48℃ 30 s, 72℃ 1 min (35 个循环)-72℃ 10 min-4℃ 20 min 或更长. 将 PCR 产物进行 10 g/L 琼脂糖凝胶电泳,观察 T-STAR mRNA 的表达. 用 Quantity one 分析软件对电泳结果进行分析,计算每组内目的片段与内参条带

的吸光度值之比,作为每组 T-STAR mRNA 的相对定量值 (mean ± SD). 实验重复 3 次. 细胞总蛋白的提取,在细胞融合生长约 90% 时,用 10 mM 浓度的 PBS 将细胞轻洗 2 次,弃净 PBS;加入 1 × SDS 上样缓冲液 200 μL 使细胞充分裂解,用细胞刮将裂解液刮于一干净的 1.5 mL Ep 管中;加热至 100℃,10 min;超声破碎细胞基因组 DNA;常温 1 000 r/min 离心约 10 min;将上清移至新的 1.5 mL Ep 管中,以 10 mL/L 提取液的数量加入蛋白酶抑制剂 PMSF. 用 BioRad 核酸蛋白仪测定提取液的蛋白浓度,用细胞裂解液将各组总蛋白液稀释成相同浓度,-20℃ 保存备用. Western blot 蛋白质印迹,分别取各组细胞总蛋白 40 μg 与等体积 1 × 上样缓冲液 (100 mmol/L Tris-HCl pH6.8, 200 mmol/L DTT, 40 g/L SDS, 20 g/L 溴酚蓝, 200 mL/L 甘油)混匀,100℃,5 min 变性,冷却后上样于 100 g/L SDS-PAGE 电泳胶进行电泳分离,然后电转移至硝酸纤维素膜,含 10 g/L 脱脂奶粉的 PBST 室温封闭 2 h,加一抗 (1:100) 室温孵育过夜,用 PBST 洗去一抗后加入相应二抗 (1:2 000),室温孵育 2 h, DAB 显色后于凝胶成像系统上成像记录,然后用 Quantity one 图像分析软件测定所采集图像目的条带的负相吸光度. 实验重复 3 次,蛋白表达水平定量用目的条带的负相吸光度值 (mean ± SD) 表示. PCR ELISA 法检测端粒酶活性,按 Roche 公司 Telo TAGGG Telomerase PCR ELISA 试剂盒操作说明进行^[10].

统计学处理 数据用均数 ± 标准差 (mean ± SD) 的形式表示,用 SPSS10.0 统计学分析软件对各组数据进行 *t* 检验分析,比较各组间的差异.

2 结果

2.1 细胞 T-STAR mRNA 的表达水平 各组细胞总 RNA 的电泳,在 5 s, 18 s 和 28 s 处出现三条清晰条带,其中 28 s 的亮度约为 18 s 的 2 倍,说明所抽提总 RNA 无明显降解、较完整,可用于下一步实验 (图 1). 各组细胞的 T-STAR mRNA 经逆转录成 cDNA 后,与 β-actin 同时行琼脂糖凝胶电泳 (图 2A),对各 T-STAR cDNA 目

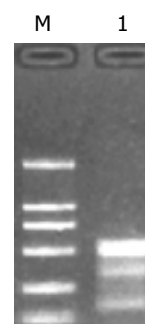


图1 HCT 细胞总 RNA 电泳图. M: Marker; 1: T-STAR mRNA.

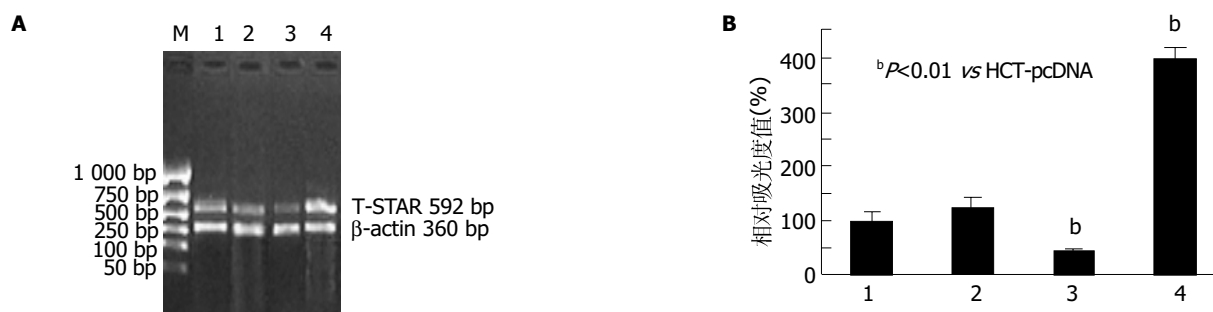


图2 琼脂糖电泳中各组细胞 T-STAR mRNA. A: 经逆转录 PCR 后生成的 cDNA 量. M: Marker; 1: HCT; 2: HCT-pcDNA; 3: HCT-asSTAR; 4: HCT-STAR; B: 相对表达量. 1: HCT; 2: HCT-pcDNA; 3: HCT-asSTAR; 4: HCT-STAR.

的条带进行半定量分析(图2B). 独立样本 t 检验分析表明, 分别与 HCT-pcDNA 细胞组平均水平相比, T-STAR mRNA 表达水平在 HCT-STAR 中增加了 296% ($P < 0.01$), 在 HCT-asSTAR 中明显下降至 59% ($P < 0.01$), 而 HCT-pcDNA 与 HCT-116 组相比无明显变化 ($P > 0.05$).

2.2 T-STAR 蛋白的表达水平 T-STAR 蛋白在转染了不同载体的人结肠癌 HCT-116 系列细胞株中均有表达(图3A), 不同转染细胞总蛋白经电泳、电转移、免疫印迹检测后, 均在 M_r 55 处出现一条清晰的特异性条带: HCT 和 HCT-pcDNA 无明显变化, HCT-asSTAR 减弱, 而 HCT-STAR 增强. T-STAR 蛋白在 HCT-STAR 组中表达较 HCT-pcDNA 细胞组增加了 180.8%, 在 HCT-asSTAR 中表达量下降了 83.80% (图3B). 独立样本 t 检验分析表明, 对照组 HCT 和 HCT-pcDNA 间无显著性差异 ($P > 0.05$); T-STAR 蛋白在 HCT-STAR 中表达增加有显著性意义 ($P < 0.01$); 在 HCT-asSTAR 中表达下降有显著性差异 ($P < 0.01$).

2.3 转染前后各细胞的端粒酶活性 (图4) 端粒酶活性在对照组 HCT 与 HCT-pcDNA 组间无明显差异; 与空载体转染组 HCT-pcDNA 相比, 细胞内源性 T-STAR 表达受抑制的 HCT-asSTAR 组细胞中, 端粒酶活性却明显降

低 ($P < 0.01$); 而 T-STAR 表达增高的 HCT-STAR 组, 其细胞端粒酶活性明显升高 ($P < 0.05$).

3 讨论

T-STAR 是 STAR 蛋白家族新成员, 是一种酪氨酸蛋白和 RNA 结合蛋白^[9]. 位于染色体 8q24.3, 长度范围在 1.2-1.9 kb 左右, 其蛋白 M_r 55^[10]. 他广泛表达于视网膜, 胎肝, 睾丸, 前列腺, 心脏, 肺, 胰腺, 胎盘, 脑和骨骼肌等组织中, 参与了一系列重要的生理、病理过程^[11]. 周平 *et al*^[12] 发现 T-STAR 还能与 hTERT 发生相互作用, 从而有可能通过端粒酶参与细胞的生长、增殖调控等过程, T-STAR 的表达与肿瘤组织的端粒酶活性和 hTERT 表达呈正相关. 本结果显示, T-STAR mRNA 及蛋白水平在 HCT-STAR 中表达最高, 在 HCT-asSTAR 中最低, 这说明我们已经获得了 T-STAR 特异性上、下调细胞株; 而端粒酶活性在 HCT-STAR 中明显增高, 在 HCT-asSTAR 中明显降低, 不同 HCT 细胞组的端粒酶活性与 T-STAR 表达水平呈同向变化趋势. 这些结果与我们先前在不同肿瘤细胞中观察到的结果基本一致^[13], 进一步证实 T-STAR 与 hTERT 以及端粒酶活性之间存在正相关关系, 即 T-STAR 的表达增加可能导致肿瘤细胞内 hTERT 和端粒酶活性的增加, 反之亦然.

端粒酶与细胞永生化和肿瘤的发生关系密切^[14], 我们对不同组织的较大样本研究进一步证实 T-STAR 主

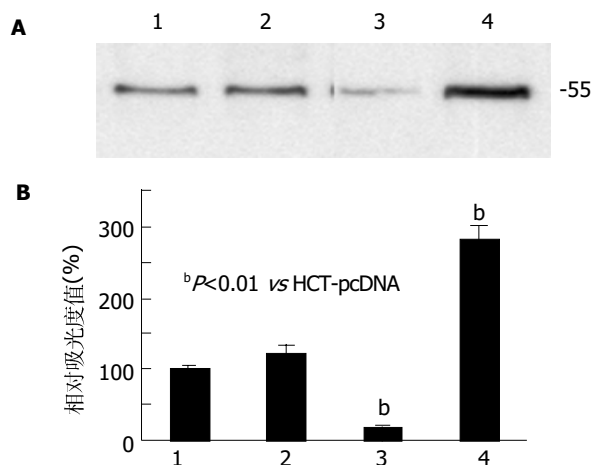


图3 T-STAR 蛋白表达量. A: Western blot 检测. 1: HCT; 2: HCT-pcDNA; 3: HCT-asSTAR; 4: HCT-STAR; B: 光密度扫描分析. 1: HCT; 2: HCT-pcDNA; 3: HCT-asSTAR; 4: HCT-STAR.

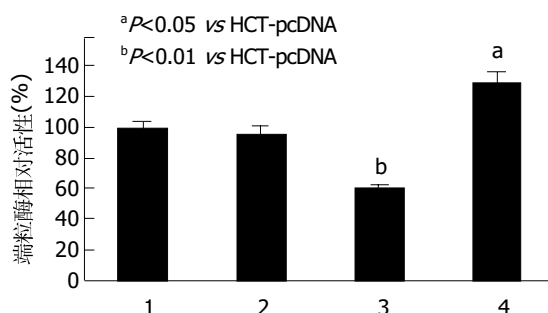


图4 HCT 各组细胞中端粒酶活性定量分析. 1: HCT; 2: HCT-pcDNA; 3: HCT-asSTAR; 4: HCT-STAR.

要表达于腺瘤组织中^[13]. 肿瘤细胞具有程度不等的永生化特性, 而T-STAR则参与了细胞的永生化过程^[4, 15-16]. Kool *et al*^[4]发现T-STAR在人成纤维细胞(VH10/SV)经SV-40T转化成永生化的过程中表达下调, 而在永生化前则无表达下调, 由此认为T-STAR的表达下调在由癌基因介导的永生化过程中普遍存在, 是细胞跨越增殖危险达到永生化状态的必备条件; 这种现象也存在于不同癌基因转化的多种永生化细胞系中^[17-18]. 更多的研究也证实T-STAR的表达下调仅在跨越了增殖危险的永生化过程中才出现, 若没有出现T-STAR的表达下调, 则不能出现危险, 细胞就不能发生永生化过程. 也即, T-STAR的丢失是细胞逃逸危机, 达到永生化的先决条件之一, 且很可能是细胞增殖危险通路或永生化通路的重要成分之一^[19-20]. 然而对于已经完成转化过程的、有较高端粒酶活性的永生化细胞中, T-STAR表达变化的实验数据却相对较少. 近来研究发现, 精子细胞作为一种永生化细胞, 在精子成熟后不仅一直保持较高端粒酶活性, 而且持续高表达T-STAR蛋白^[15]. 这与我们的研究结果相符. 即在永生化细胞中, T-STAR与端粒酶活性呈正相关, 且很可能是端粒酶活性调控网络成员之一. 其中的具体作用机制目前还不很清楚, 但从T-STAR的已有功能进行分析, 推测T-STAR可能主要从对hTERT蛋白的磷酸化和hTERT的pre-mRNA选择性剪接两方面起作用.

hTERT是端粒酶活性的核心, 其可逆性磷酸化过程可调节端粒酶活性^[21-22], 而PKC激酶、Akt蛋白激酶和酪氨酸激酶均通过该过程参与了端粒酶活性调控^[23-25]. 研究显示, 酪氨酸激酶c-Abl能在体内、外不同条件下, 通过自身SH3结构域与hTERT结合, 并使后者磷酸化抑制端粒酶活性^[25-27]. T-STAR的同源物Sam68蛋白是多种RNA结合蛋白的适配器蛋白, 可通过蛋白相互作用在体内、外均对Abl SH3起促进作用^[28-29], 而T-STAR作为酪氨酸激酶信号传导通路重要成分, 可通过与其同族物Sam68蛋白结合成异源多聚体^[4, 9, 16]而抑制Sam68蛋白与靶蛋白的作用. 由此我们推测T-STAR很可能是通过可逆性磷酸化抑制Sam68蛋白, 使后者不能与Abl SH3结合, 从而导致Abl SH3功能受抑而增加端粒酶活性. T-STAR对端粒酶活性产生影响的另一重要机制可能在于参与了hTERT基因的选择性剪接. 由于hTERT的剪接方式不同, 体内存在不同的hTERT剪接产物^[30-32], 但其中只有hTERT的全长转录产物与端粒酶的活性相关^[13]. 因此hTERT的选择性剪接可能是hTERT表达和端粒酶活性的调控方式之一. T-STAR的3'-UTR为靶mRNA结合位点^[33], 作为STAR家族重要一员, T-STAR既可直接参与靶pre-mRNA的加工和特异性剪接位点的选

择性调节^[34], 又可与其他与选择性剪接有关的蛋白(如hnRNP G-T, 一种睾丸特异相关蛋白, 为pre-mRNA剪接激活物, 与适配器蛋白Tra2 β 的依赖性剪接有关)发生相互作用^[34-35]. 因此我们推测T-STAR可能通过对hTERT的pre-mRNA进行剪接方式的调控, 特异性增加了hTERT的全长剪接产物而上调了端粒酶活性. 其中的具体机制还不十分清楚, 有待于进一步深入研究.

4 参考文献

- 1 Haegbarth A, Heap D, Bie W, Derry JJ, Richard S, Tyner AL. The nuclear tyrosine kinase BRK/Sik phosphorylates and inhibits the RNA-binding activities of the Sam68-like mammalian proteins SLM-1 and SLM-2. *J Biol Chem* 2004;279:54398-54404
- 2 Elliott DJ. The role of potential splicing factors including RBMY, RBMX, hnRNP-G-T and STAR proteins in spermatogenesis. *Int J Androl* 2004;27:328-334
- 3 Wang L, Xu J, Zeng L, Ye X, Wu Q, Dai J, Ji C, Gu S, Zhao C, Xie Y, Mao Y. Cloning and characterization of a novel human STAR domain containing cDNA KHDRBS2. *Mol Biol Rep* 2002;29:369-375
- 4 Kool J, van Zaane W, van der Eb AJ, Terleth C. Down-regulation of T-STAR, a growth inhibitory protein, after SV40-mediated immortalization. *Cell Growth Differ* 2001;12:535-541
- 5 Gudjonsson T, Villadsen R, Ronnov-Jessen L, Petersen OW. immortalization protocols used in cell culture models of human breast morphogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2523-2534
- 6 Wai LK. Telomeres, telomerase, and tumorigenesis-a review. *MedGenMed* 2004;6:19
- 7 Bocchetta M, Carbone M. Epidemiology and molecular pathology at crossroads to establish causation: molecular mechanisms of malignant transformation. *Oncogene* 2004;23:6484-6491
- 8 Chang JY. Telomerase: a potential molecular marker and therapeutic target for cancer. *J Surg Oncol* 2004;87:1-3
- 9 Venables JP, Vernet C, Chew SL, Elliott DJ, Cowmeadow RB, Wu J, Cooke HJ, Artzt K, Eperon IC. T-STAR/ETOILE: a novel relative of SAM68 that interacts with an RNA-binding protein implicated in spermatogenesis. *Hum Mol Genet* 1999;8:959-969
- 10 Chen K, Song Y, Zhang YY. STAR family proteins and QKI: structure and function. *Shengli Kexue Jinzhan* 2003;34:347-349
- 11 Di Fruscio M, Chen T, Richard S. Characterization of Sam68-like mammalian proteins SLM-1 and SLM-2: SLM-1 is a Src substrate during mitosis. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96:2710-2715
- 12 周平, 陈兵. 端粒相关蛋白编码基因的克隆及功能分析. 第三军医大学博士学位论文 P99
- 13 郭蓬, 彭勇, 陈兵. T-STAR 在不同肿瘤组织中的表达及临床意义(待发表)
- 14 Kundra V, Krane JF, Nikolaidis P, Green DS, Zou KH, Tuncali K, Vansonnenberg E, Silverman SG. Telomerase activity predicts malignancy in percutaneous image-guided needle biopsy specimens of the abdomen and pelvis. *Radiology* 2005;234:941-947
- 15 Elliott DJ. The role of potential splicing factors including RBMY, RBMX, hnRNP-G-T and STAR proteins in spermatogenesis. *Int J Androl* 2004;27:328-334
- 16 Venables JP, Dalgliesh C, Paronetto MP, Skitt L, Thornton JK, Saunders PT, Sette C, Jones KT, Elliott DJ. SIAH1 targets the alternative splicing factor T-STAR for degradation by the proteasome. *Hum Mol Genet* 2004;13:1525-1534
- 17 Gudjonsson T, Villadsen R, Ronnov-Jessen L, Petersen OW. immortalization protocols used in cell culture models of human breast morphogenesis. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:2523-2534
- 18 Yaswen P, Stampfer MR. Molecular changes accompanying senescence and immortalization of cultured human mammary epithelial cells. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:1382-1394

- 19 Reddel RR. The role of senescence and immortalization in carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21:477-484
- 20 Reddel RR. Genes involved in the control of cellular proliferative potential. *Ann N Y Acad Sci* 1998;854:8-19
- 21 Oguchi K, Tamura K, Takahashi H. Characterization of *Oryza sativa* telomerase reverse transcriptase and possible role of its phosphorylation in the control of telomerase activity. *Gene* 2004;342:57-66
- 22 Hao LY, Strong MA, Greider CW. Phosphorylation of H2AX at short telomeres in T cells and fibroblasts. *J Biol Chem* 2004;279:45148-154
- 23 Kimura A, Ohmichi M, Kawagoe J, Kyo S, Mabuchi S, Takahashi T, Ohshima C, Arimoto-Ishida E, Nishio Y, Inoue M, Kurachi H, Tasaka K, Murata Y. Induction of hTERT expression and phosphorylation by estrogen via Akt cascade in human ovarian cancer cell lines. *Oncogene* 2004;23:4505-4515
- 24 Endoh T, Tsuji N, Asanuma K, Yagihashi A, Watanabe N. Survivin enhances telomerase activity via up-regulation of specificity protein 1- and c-Myc-mediated human telomerase reverse transcriptase gene transcription. *Exp Cell Res* 2005;305:300-311
- 25 Mori S, Cao Y, Yamadab T, Sogawa K, Kondo K, Hino N, Miyazaki T, Kawaguchi Y, Oka S, Kawasaki K, Mashiba T, Norimatsu H. Enhanced expression of PP1gamma1, a catalytic subunit isoform of protein phosphatase type1 and expression of telomerase activity in Ewing's sarcoma cells. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2003;113:269-274
- 26 Bakalova R, Ohba H, Zhelev Z, Kubo T, Fujii M, Ishikawa M, Shinohara Y, Baba Y. Antisense inhibition of Bcr-Abl/c-Abl synthesis promotes telomerase activity and upregulates tankyrase in human leukemia cells. *FEBS Lett* 2004;564:73-84
- 27 Haendeler J, Hoffmann J, Brandes RP, Zeiher AM, Dimmeler S. Hydrogen peroxide triggers nuclear export of telomerase reverse transcriptase via Src kinase family-dependent phosphorylation of tyrosine 707. *Mol Cell Biol* 2003;23:4598-610
- 28 Najib S, Martin-Romero C, Gonzalez-Yanes C, Sanchez-Margalet V. Role of Sam68 as an adaptor protein in signal transduction. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:36-43
- 29 Paronetto MP, Venables JP, Elliott DJ, Geremia R, Rossi P, Sette C. Tr-kit promotes the formation of a multimolecular complex composed by Fyn, PLCgamma1 and Sam68. *Oncogene* 2003;22:8707-8715
- 30 Zaffaroni N, Villa R, Pastorino U, Cirincione R, Incarbone M, Alloisio M, Curto M, Pilotti S, Daidone MG. Lack of telomerase activity in lung carcinoids is dependent on human telomerase reverse transcriptase transcription and alternative splicing and is associated with long telomeres. *Clin Cancer Res* 2005;11:2832-2839
- 31 Barclay JY, Morris A, Nwokolo CU. Telomerase, hTERT and splice variants in Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:221-227
- 32 Liu WJ, Zhang YW, Zhang ZX, Ding J. Alternative splicing of human telomerase reverse transcriptase may not be involved in telomerase regulation during all-trans-retinoic acid-induced HL-60 cell differentiation. *J Pharmacol Sci* 2004;96:106-114
- 33 Itoh M, Haga I, Li QH, Fujisawa J. Identification of cellular mRNA targets for RNA-binding protein Sam68. *Nucleic Acids Res* 2002;30:5452-5464
- 34 Stoss O, Olbrich M, Hartmann AM, Konig H, Memmott J, Andreadis A, Stamm S. The STAR/GSG family protein rSLM-2 regulates the selection of alternative splice sites. *J Biol Chem* 2001;276:8665-8673
- 35 Venables JP, Elliott DJ, Makarova OV, Makarov EM, Cooke HJ, Eperon IC. RBMY, a probable human spermatogenesis factor, and other hnRNP G proteins interact with Tra2beta and affect splicing. *Hum Mol Genet* 2000;22:685-694

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

World Journal of Gastroenterology 2005 年由半月刊改为周刊

本刊讯 为适应我国消化病学专业基础与临床研究的快速发展, 以及日益增多的国际科技交流的需要, 从 2005 年开始, *World Journal of Gastroenterology*(WJG)由半月刊改为周刊出版. 每月 7, 14, 21, 28 日出版, 50 元/期, 全年 48 期, 邮发代号 82-261, 北京报刊发行局发行. 2002-10-11 获得国家自然科学基金重点学术期刊专项基金. 2003-01 获得第二届国家期刊奖百种重点期刊. 2003-01-15 由月刊改为半月刊. 2003-04-15 WJG(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.asp>)(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.asp>)全文电子版免费开通, 截至 2004-06-15 点击次数为 1816277. 2003-04-15 世界胃肠病学杂志社稿件处理系统开发成功, 并开始使用. 作者通过用户名和密码在网上查找到稿件的全部处理记录. 2004-05-06 自然出版集团出版的《*Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*》收录 WJG. 经过多项学术指标综合评定及同行多位专家评审推荐, WJG 被收录为国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊, 时间为 2004-03/2006-03. 1998-01-15 / 2004-03-01 ISI SCI 收录期刊 389 种引用 WJG 出版的论文 687 篇分布 39 个国家. 引用 WJG 的 SCI 高影响因子期刊包括自然医学 28.740 (Nature Medicine), 细胞 27.254 (Cell), 自然神经科学综述 24.047 (Nature Reviews Neuroscience), 自然细胞生物学 20.699 (Nature Cell Biology), 基因与发育 (Genes & Development) 18.772, 柳叶刀 15.397 (Lancet), 自然神经科学 14.857 (Nature Neuroscience), 神经元 13.846 (Neuron), 自然癌症综述 13.625 (Nature Reviews Cancer), 胃肠病学 13.440 (Gastroenterology), 肝脏学 9.825 (Hepatology), 等国际顶级期刊. 引用 WJG 的作者分布于 687 个机构, 其中包括华盛顿大学医学院 (Washington Univ, Sch Med), 耶鲁大学 (Yale Univ), 康奈尔大学 (Cornell Univ), 明尼苏达大学 (Univ Minnesota), 斯坦福大学医学中心 (Stanford Univ, Ctr Med), 加州大学旧金山分院 (Univ Calif San Francisco), 美国国立卫生研究院 (National Institute of Health), 伦敦帝国大学等国际著名大学或研究机构. 2004-06-11 被 CAB Abstracts, CAB Global Health 收录.(世界胃肠病学杂志 2004-06-15)