

SGI-1776 对氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞增殖的影响及机制

陈砚芬<sup>1</sup>, 白 军<sup>2</sup>, 徐家丽<sup>1</sup>, 宋晓晖<sup>1</sup>

(1. 武汉市妇女儿童医疗保健中心妇产科, 湖北省武汉市 430000; 2. 深圳市龙岗区妇幼保健院妇产科, 广东省深圳市 518172)

[ 关键词 ] SGI-1776; 氧化应激; 细胞增殖; 细胞凋亡

[ 摘 要 ] 目的 检测 SGI-1776 对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激诱导人子宫螺旋动脉内皮细胞 (HUSAEC) 增殖的影响及其可能机制。方法 体外培养 HUSAEC 细胞, 在添加 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激诱导之前先加入不同浓度的 SGI-1776 (2.5、5、10 μmol/L) 预孵 30 min, MTT 检测 SGI-1776 对氧化应激 HUSAEC 的增殖促进作用; FCM 检测 SGI-1776 对氧化应激 HUSAEC 细胞周期分布及凋亡的影响; 用 Western blot、siRNA/cDNA 转染检测 SGI-1776 对氧化应激 HUSAEC 细胞增殖促进作用的可能分子生物学机制。结果 MTT 提示 SGI-1776 呈浓度和时间依赖性增加氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞的增殖活性 ( $P < 0.05$ ), 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组相比较, 降低氧化应激 HUSAEC 细胞 G<sub>2</sub>/M 期细胞比率及凋亡率 ( $P < 0.05$ ), 伴随着 cortactin 蛋白表达上调 ( $P < 0.05$ ); 用 siRNA 干扰沉默 cortactin 基因表达, 则 cortactin 蛋白表达下调, 而 SGI-1776 能部分抵消 siRNA 对氧化应激的 HUSAEC 细胞 cortactin 蛋白的下调作用; 用 cDNA 转染氧化应激的 HUSAEC 细胞, 则能与 SGI-1776 部分协同促进 cortactin 蛋白的表达。结论 SGI-1776 通过上调 cortactin 蛋白表达, 降低 G<sub>2</sub>/M 期细胞比率, 降低细胞凋亡率而发挥其促进氧化应激 HUSAEC 细胞增殖作用, 提示 cortactin 蛋白是子痫前期治疗的新的靶分子。

[ 中图分类号 ] R363

[ 文献标识码 ] A

Effects of SGI-1776 on the Proliferation of HUSAEC Cell Induced by Oxidative Stress and Its Mechanism

CHEN Yan-Fen<sup>1</sup>, BAI Jun<sup>2</sup>, XU Jia-Li<sup>1</sup>, and SONG Xiao-Hui<sup>1</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuhan Medical and Healthy Center for Women and Children, Wuhan 430000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Maternity and Child Care Hospital of Longgang District of Shenzhen City, Shenzhen 518172, China)

[ KEY WORDS ] SGI-1776; Oxidative Stress; Cell Proliferation; Cell Apoptosis

[ ABSTRACT ] **Aim** The aim of this study is to investigate the effects of SGI-1776 on the proliferation of HUSAEC cell induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidative stress and its possible molecular mechanism. **Methods** HUSAEC cells were cultured in vitro. The cells which would be induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> were incubated in advance for 30 minutes with catalase (CAT) and various concentration of SGI-1776 (2.5, 5 and 10 μmol/L). Cells viability was measured by MTT assay, and its cell cycle phase and apoptotic rate were determined by FCM with PI staining, meanwhile western blot assay and SiRNA /cDNA assay were used to examine the possible mechanism of SGI-1776 on promoting proliferation action of HUSAEC Cell induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidative stress. **Results** SGI-1776 could increase the viability of HUSAEC cells induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in a dose and time-dependent manner compared with cells solo exposed to H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ( $P < 0.05$ ). The cell cycle phase of G<sub>2</sub>/M was reduced and the apoptotic rate of HUSAEC cells treated with various concentration SGI-1776 significantly decreased in a dose and time-dependent manner compared with H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> group ( $P < 0.05$ ), meanwhile the expression of cortactin protein were up-regulated in a dose and time-dependent manner ( $P < 0.05$ ). siRAN could interfere with cortactin protein expression, and SGI-1776 could counteract the effect of down-regulation of cortactin of siRAN. Transferring cDNA could up-regulate cortactin protein expression, and it posed synergetic action with SGI-1776. **Conclusion** SGI-1776 could enhance the proliferation viability of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced HUSAEC cells which may be related to up-regulating the cortactin protein expression to help H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced HUSAEC cells out G<sub>2</sub>/M block, and reduce apoptotic rate.

血管内皮细胞损伤是子痫前期的基本病理变化,血管内皮受损后使扩血管物质减少,而缩血管物质合成增加,进而促进血管痉挛;同时激活血小板和凝血因子,加重子痫前期高凝状态<sup>[1]</sup>。引起子痫前期血管内皮损伤的因素很多,氧化应激反应是重要的机制之一,有研究表明氧化应激尤其是  $H_2O_2$  诱导的氧化应激在子痫前期的发生发展中起重要作用<sup>[1]</sup>。SGI-1776 是由 SuperGen 公司通过分子模拟(molecular modelling)虚拟筛选出的一个化合物,目前已经进入 I 期临床实验,它对 Pim-1、c-myc 等基因都有调节作用,文献报道 SGI-1776 有抗肿瘤、抗氧化以及凋亡抑制作用<sup>[2-3]</sup>,而 SGI-1776 在子宫螺旋动脉内皮细胞的药理作用尚未见文献报道,本研究将首先验证 SGI-1776 对 HUSAEC 细胞生长增殖的影响,进一步探讨其对子痫前期的治疗作用及其可能的分子生物学机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品与试剂

HUSAEC 细胞购自武汉大学中国典型培养物保藏中心,SGI-1776 购自美国 Super-Gen Inc 公司;On-eStep RT-PCR 试剂盒、DNA 回收试剂盒购、TA 克隆试剂盒均购自 Beyotime 公司;大肠埃希氏菌 DH5 $\alpha$ 、pSilencer3.1-H1neo 表达载体为南华大学生化教研室所赠;核酸内切酶 BamHI、HindIII 和 T4 DNA 连接酶均购于 TaKaRa 公司;脂质 Lipofectamine<sup>TM</sup> 2000 购自 Invitrogen 公司。DMEM(Gibco 公司);胎牛血清(杭州四季青公司);DMSO(Amresco 公司);MTT(Sigma 公司);过氧化氢( $H_2O_2$ ) (恒瑞医药有限公司);过氧化氢酶(CAT)<sup>[4]</sup> (山东齐鲁制药);Cortactin 蛋白一抗、二抗及 GAPDH 抗体(Beyotime 公司)。

### 1.2 细胞培养及处理

HUSAEC 细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基,置于 37℃、CO<sub>2</sub> 体积分数为 5% 饱和湿度条件下培养,待细胞贴壁生长后,取对数生长期的细胞用于实验<sup>[5]</sup>。实验分为正常对照组(受试物为 NS); $H_2O_2$  组( $H_2O_2$  终浓度为 1 mmol/L);SGI-1776 各组在加入 1 mmol/L  $H_2O_2$  前 30 min 分别先添加 SGI-1776 进行预孵,使其终浓度分别为 2.5、5、10  $\mu$ mol/L,阳性药物对照组为 CAT<sup>[4]</sup>,在加入 1 mmol/L  $H_2O_2$  前 30 min 先添加 CAT 并使其终浓度为 1 mmol/L。

### 1.3 MTT 比色测定

细胞以每孔 180  $\mu$ L(含  $4 \times 10^4$  个细胞)接种于

96 孔培养板,细胞贴壁后加入 20  $\mu$ L 含不同受试物,然后分别培养 24、48 和 72 h 后,再加入 MTT(5 mg/mL)20  $\mu$ L 继续培养 6 h,然后再加 100  $\mu$ L DM-SO 溶解蓝色沉淀,用酶标仪(ELX-800)以 570 nm 波长检测吸光度(A)值,计算相对细胞活性抑制率(IR): $IR = (1 - A_{\text{实验组均值}} / A_{\text{空白对照组均值}}) \times 100\%$ <sup>[5]</sup>。采用改良寇氏法求出 IC<sub>50</sub> 值。以上实验重复 3 次。

### 1.4 PI 染色 FCM 测定

取 1% 小牛血清同步化处理 24 h 的 HUSAEC 细胞,用含受试物的 10% 胎牛血清的培养基继续培养 48 h,收集细胞,用冰 PBS 洗 2 遍,用 4℃ 的 70% 的乙醇固定 24 h 后,采用 PI 在 4℃ 避光染色,流式细胞仪检测不同受试物作用下 HUSAEC 细胞的周期分布比率及其凋亡率<sup>[5]</sup>。以上实验重复 3 次。

### 1.5 Western blot 印迹检测

取不同受试物作用 48 h 后 HUSAEC 细胞,用冰 PBS 洗 3 次,加入细胞裂解液提取蛋白,用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度,取 50  $\mu$ g 样品用 SDS-PAGE 电泳分离,然后将蛋白转移至 PVDF 膜上,再用 5% 脱脂牛奶-TBST 室温摇床封闭 2 h,一抗于 37℃ 温育 3 h,二抗于 37℃ 温育 1 h,ECL 发光剂激发荧光,压片显影定影。结果用灰度扫描仪处理分析<sup>[5]</sup>。以上实验重复 3 次。

### 1.6 PCR 构建 cortactin-siRNA/cortactin-cDNA 表达质粒

针对 cortactin 基因 5'-ATA CGG TAT CGA CAA GGA C-3',构建引物,正义链:5'-GAT CCA TAC GGT ATC GAC AAG GAC TTC AAG AGA GTC CTT GTC GAT ACC GTA TTT TTT TGG AAA-3',反义链:5'-AGC TTT TCC AAA AAA ATA CGG TAT CGA CAA GGA CTC TCT TGA AGT CCT TGT CGA TAC CGT ATG -3',其中“GATCC”和“AGCT”分别是核酸酶切位点 BamH I 和 Hind III,“TTCAAGAGA”为环状连接序列。提取 HUSAEC 细胞总 RNA,行 PCR 扩增,单链寡核苷酸退火后获得双链 DNA(dsDNA),乙醇沉淀纯化 dsDNA。pSilencer3.1-H1/neo 载体先用 BamH I 和 Hind III 双酶切处理,胶回收酶切完全的载体大片段;随后将回收的载体与纯化的 dsDNA 片段以 2:6 比例在 T4DNA 连接酶作用下,16℃ 条件下连接过夜,连接产物转化感受态 DH5 $\alpha$ ,涂布于含 50 mg/L 氨苄青霉素的 LB 琼脂平板上培养过夜。挑取阳性单菌落培养,提取质粒,由上海生工生物工程技术有限公司测序鉴定<sup>[6]</sup>。反转录合成 cDNA 并进行 PCR 扩增,然后将扩增产物电泳提取纯化;同时 PCR 扩增 cortactin 基因,产物电泳

提取纯化。将测序正确的连接有 cortactin 的重组 pSilencer3.1-H1/neo 载体与 cDNA 按照 3:1 比例建立连接反应体系,其余步骤同 sRNA。

1.7 siRNA/ cDNA 转染检测

HUSAEC 细胞用含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。取对数生长期细胞以 0.5 × 10<sup>5</sup>/孔接种于 24 孔板,待细胞融合度达 80% 时转染,细胞转染按照 Lipofectamine™ 脂质体 2000 试剂盒说明书进行,取 0.8 μg 质粒 DNA,用无血清 Opti-MEM 培养液稀释到 50 μL,轻轻混匀,标记为 A 液;取 2 μL Lipofectamine™ 2000 溶液,用无血清 Opti-MEM 培养液稀释到 50 μL,轻轻混匀,室温孵育 5 min 后,标记为 B 液。将 A 液和 B 液轻轻混匀,室温孵育 20 min 后,加入 24 孔板,再加入 400 μL 无血清培养基,混匀行 HUSAEC 细胞培养。细胞培养 24 h 后以 1:8 的比例传代,48 h 后培养基换成 4 μL G418 (100μg/μL) + 500 μL 培养基/孔,2~3 天换一次筛选培养液,持续培养 14 天,见阳性细胞克隆后,选取、扩增细胞,并对细胞进行鉴定<sup>[6]</sup>。继而施加 SGI-1776 作用 HUSAEC 细胞 48 h,提取蛋白并行 Western blot 检测。

1.8 统计处理

所有实验数据均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS 15.0 软件行单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SGI-1776 对氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞生长增殖活性的影响

与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组比较,SGI-1776 各组明显减轻了 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 对 HUSAEC 细胞增殖活性的抑制作用 ( $P < 0.05$ );CAT 组和 SGI-1776 5 μmol/L 组在促进 HUSAEC 细胞增殖活性能力相当 ( $P > 0.05$ );SGI-1776 能显著改善 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激诱导 HUSAEC 凋亡细胞生长活性,呈时间和剂量依赖性(图 1)。

2.2 SGI-1776 对氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞周期的影响

HUSAEC 细胞经 1 mmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作用 48 h 后,细胞 G<sub>2</sub>/M 期比率为 69.3%;而 HUSAEC 细胞以 SGI-1776 (2.5、5、10 μmol/L) 预孵育 30 min 后再与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 共同孵育 48 h,细胞 G<sub>2</sub>/M 期比率分别为 53.9%、44.8% 和 31.5%,与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),SGI-1776 各处理组之间比

较,差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ );而 CAT 组细胞 G<sub>2</sub>/M 期比率为 44.1%,与 SGI-1776 5 μmol/L 组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ;图 2)。

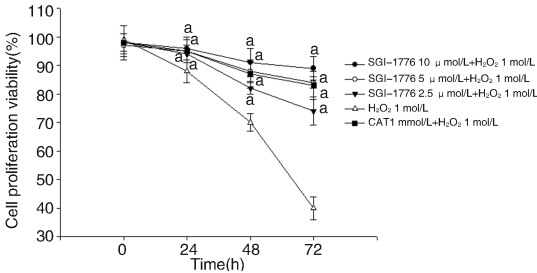


图 1. SGI-1776 对 HUSAEC 细胞生长增殖活性的影响  
a 为  $P < 0.05$ ,与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组比较(正常对照组生长率为 100%)。  
Figure 1. The effect of SGI-1776 on the proliferation viability of HUSAEC cells induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidative stress

2.3 SGI-1776 对氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞凋亡率的影响

HUSAEC 细胞经 1 mmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作用 48 h 后,细胞凋亡率为 52.8%;而 HUSAEC 细胞以 SGI-1776 (2.5、5、10 μmol/L) 预孵育 30 min 后再与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 共同孵育 48 h,细胞凋亡率分别为 40.9%、32.8% 和 20.3%,与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),SGI-1776 各组之间比较差异亦有统计学意义 ( $P < 0.05$ );而 CAT 组凋亡率为 30.8%,与 SGI-1776 5 μmol/L 组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ;图 3)。

2.4 SGI-1776 对氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞 cortactin 蛋白表达的影响

不同浓度的 SGI-1776 (2.5、5、10 μmol/L) 作用氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞后,cortactin 蛋白表达增多,与正常对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );而 SGI-1776 各剂量组对 HUSAEC 细胞的 cortactin 蛋白表达呈浓度依赖性,组间均有统计学差异 ( $P < 0.05$ ),CAT 组与 SGI-1776 5 mg/L 组 cortactin 蛋白表达差异无显著性 ( $P > 0.05$ ;图 4)。

2.5 SGI-1776 对转染 cortactin-siRNA/cortactin-cDNA 后的氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞 cortactin 蛋白表达的影响

Cortactin-siRNA,结果发现 cortactin 蛋白表达降低,而在转染 cortactin-siRNA 的同时,予以 SGI-1776 干预,结果发现 SGI-1776 可以部分抵消 siRNA 下调 cortactin 蛋白的效果。采用 cDNA 技术增加 cortactin 基因的表达,给氧化应激的 HUSAEC 细胞转染 cortactin-cDNA,结果发现 cortactin 蛋白表达增加,而在转染 cortactin-cDNA 的同时,予以 SGI-1776 干预,

结果发现在促进 cortactin 蛋白的表达上,SGI-1776 与 cDNA 在上调 cortactin 蛋白上有协同作用。

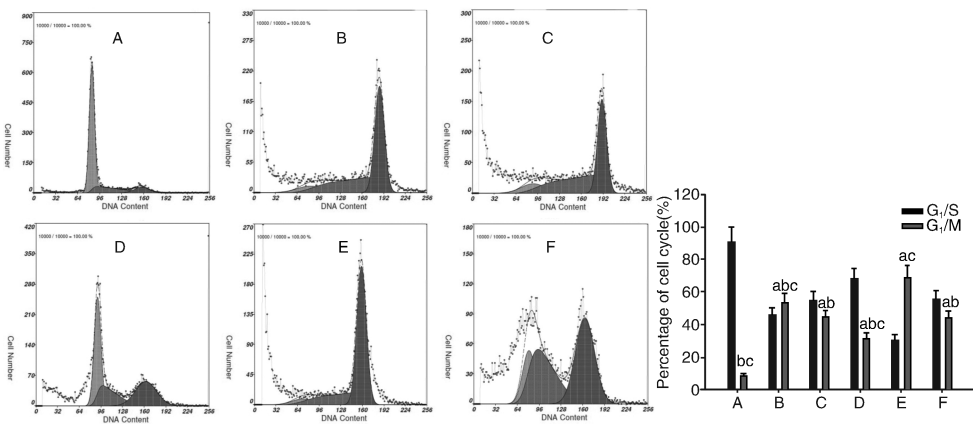


图 2. SGI-1776 对氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞周期的影响 A 为正常对照组; B 为 SGI-1776 2.5 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; C 为 SGI-1776 5 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; D 为 SGI-1776 10 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; E 为 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; F 为 CAT 1 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组。a 为  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 CAT 组比较。

Figure 2. The effect of SGI-1776 on the HUSAEC cell cycle phase induced by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oxidative stress

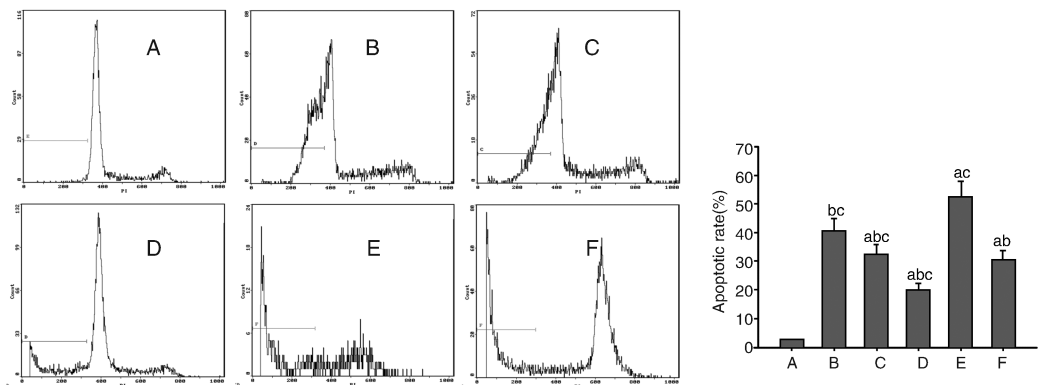


图 3. SGI-1776 对氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞凋亡率的影响 A 为正常对照组; B 为 SGI-1776 2.5 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; C 为 SGI-1776 5 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; D 为 SGI-1776 10 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; E 为 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; F 为 CAT 1 mmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组。a 为  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 CAT 组比较。

Figure 3. The effect of SGI-1776 on the apoptotic rate of the HUSAEC cells induced by oxidation stress

### 3 讨论

SGI-1776 是通过分子模拟筛选出的一个具有抗肿瘤、抗氧化、凋亡抑制等作用新型化合物,有研究报道 SGI-1776 通过对 Pim-1、c-myc 等基因的调控,抑制细胞凋亡促进细胞生长增殖,目前已经进入 I 期临床实验<sup>[2-3]</sup>,而 SGI-1776 在 HUSAEC 氧化应激损伤方面的治疗作用尚未见文献报道,本研究拟探讨 SGI-1776 对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激损伤的 HUSAEC 细胞的增殖促进作用及其可能的分子生物学机制。

在真核细胞周期的 G<sub>2</sub> 后期和有丝分裂前期,复制后的成熟中心体彼此分离,微管直接连接到中心体上,在相关动力蛋白的作用下牵拉着中心体的

分别向两级运动;微丝通过相应的微丝结合蛋白与中心体连接,同微管一样,驱动中心体向两级运动,直到纺锤体形成<sup>[8]</sup>。Cortactin 蛋白是一种与微丝直接相互作用蛋白质,它参与微丝结构的组装过程中,维持微丝侧枝的稳定<sup>[9]</sup>。Cortactin 蛋白有多个结构功能域,有和参与微丝组装的蛋白质相互作用的富含酸性氨基酸的区域,有和微丝直接相互作用重复序列,有被 Src 磷酸化的 α 螺旋区域和脯氨酸富集区,有和许多蛋白相互作用 SH3 结构域,这些功能结构域和其它蛋白相互作用,从而调控蛋白的功能及表达<sup>[10]</sup>。酪氨酸磷酸化的 cortactin 定位于中心体具有一定的时相性,定位发生在中心体开始分开的 G<sub>2</sub> 期,在有丝分裂的末期结束<sup>[10]</sup>,若细胞



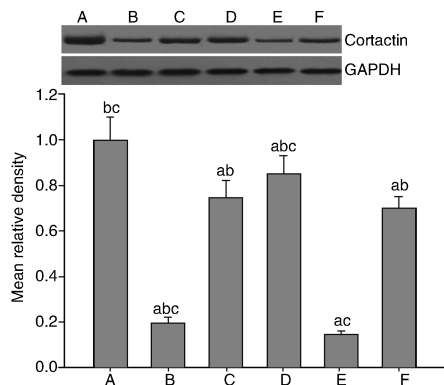


图 4. SGI-1776 对氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞 cortactin 蛋白表达的影响 A 为正常对照组; B 为 SGI-1776 2.5 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; C 为 SGI-1776 5 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; D 为 SGI-1776 10 μmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; E 为 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组; F 为 CAT 1 mmol/L + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组。a 为  $P < 0.05$ , 与正常对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与 CAT 组比较。

Figure 4. The effect of SGI-1776 on the expression of cortactin protein of the HUSAEC cells induced by oxidation stress

G<sub>2</sub> 期的 cortactin 蛋白表达不足, 细胞便会阻滞与 G<sub>2</sub>/M 期, 若不能及时修复, 便会发生凋亡。

本研究发现 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 作用于 HUSAEC 细胞后, 与正常体外生长的 HUSAEC 细胞比较, 其生长活性渐趋降低, 细胞 G<sub>2</sub>/M 期比率明显增多, 伴随着大量细胞凋亡, 这提示 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞增殖活性降低可能与细胞阻滞于 G<sub>2</sub>/M 期以及细胞凋亡相关; 而在 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激诱导 HUSAEC 细胞前, 采用不同浓度的 SGI-1776 预孵 30 min, HUSAEC 细胞 G<sub>2</sub>/M 期细胞比例显著降低, 细胞凋亡率显著减少细胞, 且呈时间和浓度依赖性, 伴随着 cortactin 蛋白的表达增多, 这提示 SGI-1776 可以显著降低 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞的增殖抑制作用, 其原因可能与 SGI-1776 上调 cortactin 蛋白表达, 降低 G<sub>2</sub>/M 期比率, 进而减少细胞凋亡相关。而采用 siRNA 干扰技术沉默 cortactin 基因, 能降低 cortactin 蛋白的表达, 而 SGI-1776 能够部分抵消 si-RAN 的下调 cortactin 蛋白的作用, 这进一步提示 SGI-1776 能够对 cortactin 蛋白表达的上调作用; 而在 cDNA 转染技术能提高细胞表达 cortactin 基因表达的同时, 采用 cortactin-cDNA 转染与 SGI-1776 共同作用 HUSAEC 细胞时, cortactin 蛋白表达出现有协同作用, 再次证实 SGI-1776 对 cortactin 蛋白表达上调作用。

综上所述, SGI-1776 可能通过调控 cortactin 蛋

白表达, 减少细胞 G<sub>2</sub>/M 期比率, 降低细胞凋亡率来提高 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞的生长增殖活性, 提示 SGI-1776 可能成为一种治疗子妊娠高血压疾病的一种新型化疗药物, cortactin 基因是治疗子痫前期的目标基因之一, 具有较大的开发价值, 而这为分子模拟筛选子痫前期的治疗药物开辟了新的途径。但 SGI-1776 促进氧化应激诱导的 HUSAEC 细胞的生长增殖活性是通过死亡受体途径抑制凋亡还是通过线粒体途径抑制凋亡尚未见文献报道, 同时 SGI-1776 是如何调控 cortactin 基因表达, 以及 SGI-1776 与 cortactin 基因启动子、外显子的相互作用机制尚未阐述清楚, 同时对 SGI-1776 的研究, 目前的研究还仅限于体外实验, 其在体内对细胞的影响还有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] 蒲丽娟, 刘义. 对乙酰氨基酚对过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(9): 714-718.

[2] Xie Jing, Bai Jun. SGI-1776, an imidazo pyridazine compound, inhibits proliferation of ovarian cancer cells via the inactivation of Pim-1[J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2014, 39(7): 649-657.

[3] Natarajan K, Bhullar J, Shukla S, et al. The Pim kinase inhibitor SGI-1776 decreases cell surface expression of P-glycoprotein (ABCB1) and breast cancer resistance protein (ABCG2) and drug transport by Pim-1-dependent and -independent mechanisms[J]. Biochem Pharmacol, 2013, 85(4): 514-524.

[4] Bijli KM, Kleinhenz JM, Murphy TC, et al. PPARγ depletion stimulates Nox4 expression and human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation [J]. Free Radic Biol Med, 2014, 14(1): 428-432.

[5] Jun Bai, Guihuang Tan, Li Chen, et al. DFMGticin combination with Cisplatin in sub-toxic concentration induced apoptosis of human ovarian cancer HO- 8910 cells in vitro [J]. Chinese-German J Clin Oncol, 2013, 12(1): 35-39.

[6] Shiozaki A, Shimizu H, Ichikawa D, et al. Claudin 1 mediates tumor necrosis factor alpha-induced cell migration in human gastric cancer cells[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(47): 17 863-876.

[7] 度勤慧, 朱炳阳, 廖端芳, 等. 金粉藏素抑制氧化应激诱导的血管内皮细胞凋亡[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12(3): 283-286.

[8] Lee J, Kang S, Choi YS, et al. Identification of a Cell Cycle-Dependent Duplicating Complex that Assembles Basal Bodies de novo in Naegleria[J]. Protist, 2014, 166(1): 1-13.

[9] Hong CC, Chen PS, Chiou J, et al. miR326 maturation is crucial for VEGF-C- driven cortactin expression and esophageal cancer progression [J]. Cancer Res, 2014, 74(21): 6 280-290.

[10] 王闻起, 廖侃. 细胞骨架与中心体的分离过程[J]. 生命的化学, 2008, 28(6): 677-679.

(此文编辑 李小玲)