

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.047

中心粒周蛋白相关疾病发病机制的新进展*

王良宸^{1,2} 李春霖^{1Δ} 龚燕平^{1Δ} 李 剑¹ 傅晓敏¹ 成晓玲¹

(1 解放军总医院老年内分泌科 北京 100853; 2 空军总医院内分泌科 北京 100142)

摘要: 中心粒周蛋白(pericentrin, PCNT)是一种高度保守的广泛存在于动物和人体组织细胞中的蛋白,是中心粒周围物质(pericentriolar material, PCM)的组成成分之一。PCNT 在细胞的周期进程和信号传导中发挥关键作用,包括参与调控中心体的结构和功能,参与有丝分裂期纺锤体形成和微管成核等,其异常表达与 II 型骨发育不良性原发性侏儒症、糖代谢异常、恶性肿瘤、精神类、唐氏综合征、纤毛类等多种疾病的发生有关。近期有研究表明,其对胰岛 B 细胞的胰岛素分泌也有一定的影响。本文对 PCNT 的结构与功能及其相关疾病的发病机制的研究进展作一综述。

关键词: 中心粒周蛋白;侏儒症;糖代谢;胰岛 B 细胞;恶性肿瘤

中图分类号: Q591.2; R394 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2017)15-2981-06

New Advance of the Pericentrin Related Disease*

WANG Liang-chen^{1,2}, LI Chun-lin^{1Δ}, GONG Yan-ping^{1Δ}, LI Jian¹, FU Xiao-min¹, CHENG Xiao-ling¹

(1 Department of Geriatric Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100853, China;

2 Department of Endocrinology, Air Force General Hospital of PLA, Beijing, 100142, China)

ABSTRACT: Pericentrin (PCNT), a component of the pericentriolar material (PCM), is a highly conserved protein throughout the animal up to human. PCNT has important functions including regulating the structure and function of centrosome, organization of the spindle and nucleation of the microtubule in cell cycle progression and signaling processes. Certain kinds of diseases including osteo-dysplastic primordial dwarfism of Majewski type 2, abnormal carbohydrate metabolism, cancer, mental disorders, Down's syndrome, cilia pathies are related to PCNT mutation or disruption. Recently, emerging studies suggest that PCNT is involed in the progression of the insulin secretion of beta cells. This article reviews new advance of pericentrin about its structure, biological function, polymorphism and related diseases.

Key words: Pericentrin; Dwarfism; Glycometabolism; Islet β -cell; Cancer

Chinese Library Classification(CLC): Q591.2; R394 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)15-2981-06

前言

中心粒周蛋白(pericentrin, PCNT)是一种高度保守的,广泛存在于动物和人体组织细胞中的蛋白。最初该蛋白是在中心粒周围物质(pericentriolar material, PCM)中被发现,并参与微管的形成和细胞的有丝分裂。同时其脚手架蛋白的结构可以结合多种蛋白和蛋白复合体,参与相关细胞信号传导及功能实现的过程,在细胞周期等进程中起到重要作用^[1]。近年来有研究表明 PCNT 的异常表达与家族遗传性疾病及糖代谢异常、肿瘤、精神疾病、唐氏综合征和纤毛类疾病的发生有关^[2,3]。阐明 PCNT 异常表达的机制,对于治疗这类疾病有着重要的理论指导意义。本文对 PCNT 及其异常表达导致相关疾病的发病机制的最新研究作一综述。

1 PCNT 的基本结构及其生物学功能

目前在人类和小鼠中已明确结构的 PCNT 存在来源于同源基因的三种不同剪接变异体,分别是 PCNT B (小鼠 360 kDa, 人类 380 kDa), 以及存在于小鼠中的 PCNT A(220 kDa)和 PCNT S (250 kDa)^[4-8]。在小鼠的嗅上皮细胞中存在 PCNT B 和 PCNT A 的表达,而在小鼠的视网膜的光感受器细胞中以 PCNT S 表达为主,另外在其他视网膜细胞和神经组织中以 PCNT B 的表达为主^[9]。所以有学者认为小鼠体内存在三种不同的 PCNT 剪接变异体,这三种剪接变异体可以在不同的组织中甚至同一组织中不同的细胞中表达,这就造成大多数小鼠 PCNT 的变异不会引起全身性的改变,可能仅有组织或者特定细胞相关的功能异常^[9]。近期有学者发现在人的组织和细胞中

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81373458)

作者简介:王良宸(1981-),博士研究生,主治医师,主要研究方向:老年医学、糖尿病足, E-mail: owenwlc@126.com

Δ 通讯作者:李春霖(1965-),主任医师,博士研究生导师,主要研究方向:老年医学、糖尿病、骨质疏松, E-mail: lichunlin301@163.com;

龚燕平(1977-),博士研究生,副主任医师,主要研究方向:老年医学、糖尿病、骨质疏松, E-mail: gypmp@163.com

(收稿日期:2016-08-26 接受日期:2016-09-23)

PCNT 也存在着不同的剪接变异体,并通过 Westernblot 技术进行验证,但并未明确其分子结构^[5,9]。

PCNT 是中心粒周围物质重要组成部分,也是中心体常驻蛋白之一,通过高分辨率显微镜发现 PCNT 形如车轮的辐射状,其蛋白质羧基端与中心粒相连^[10]。中心体是由中心粒和中心粒周围物质组成的细胞器,也是主要微管组织中心,其异常改变会影响细胞分裂的忠实性并导致染色体不稳定。PCNT 作为中心体的重要组成成分之一,通过与多种信号传导途径中的关键因子相互作用影响细胞有丝分裂进程,包括与 γ -tubulin,细胞质动力蛋白,PKA^[11],PKC β II^[12],以及 PCM-1 等蛋白相互作用,形成脚手架分子结构,为细胞信号传导提供分子基础,调控中心体的结构和功能,参与有丝分裂期纺锤体的形成和分

离、微管成核、DNA 损伤检查和初级纤毛形成等过程中^[1,13,14]。当细胞进入有丝分裂期初期,中心体周围的 γ -微管蛋白迅速的增加对于中心体的成熟非常重要,如果这一过程存在异常将会导致纺锤体双极形成和染色体的异常。而这一过程是需要 CEP215-PCNT 之间的相互作用,而 CEP215-PCNT 之间的相互作用也影响随后的纺锤体双极形成^[15]。同时 PCNT 在 Polo 样激酶 1(PLK1)的作用下磷酸化并募集其他的 PCM 蛋白完成纺锤体体极的组装。在有丝分裂期末,PCNT 在分离酶的作用下特异性的被从中分开并与中心体解离,这一过程对在有丝分裂期中心粒的分离非常重要^[16]。PCNT 的异常表达会导致与其相关的信号传导途径异常,细胞周期进程受损,并最终导致相关疾病发生。

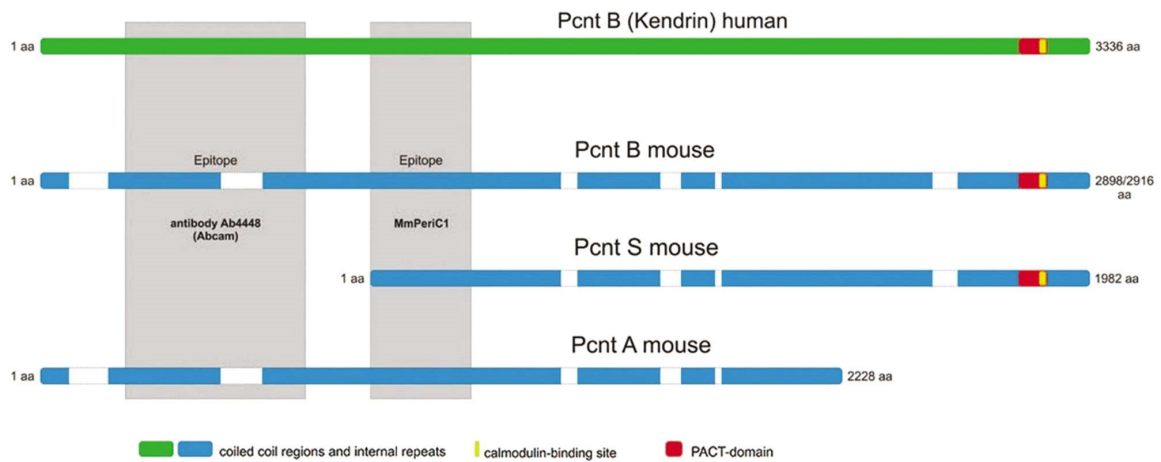


图 1 人类和小鼠中的 PCNT 剪接变异体。人类 PCNT B(380 kDa),小鼠 PCNT B(360 kDa),PCNT S(250 kDa),PCNT A(220 kDa)^[9]。

Fig.1 Mouse and human PCNT variants. Human PCNT B(380 kDa), Mouse PCNT B(360 kDa), PCNT S(250 kDa), PCNT A(220 kDa)^[9]。

2 PCNT 异常表达与相关疾病

目前已知与 PCNT 相关的疾病主要包括侏儒症、早发糖尿病、肿瘤、精神类疾病、唐氏综合征(Down's syndrome, DS)及纤毛类疾病。目前对 PCNT 异常表达导致相关疾病的机制研究主要包括:细胞周期检查点缺陷导致侏儒症和脂肪前体细胞分化异常;纺锤体结构破坏导致侏儒症和恶性肿瘤;星形微管和纺锤体定向异常导致侏儒症、精神类和纤毛类疾病;细胞迁移异常导致精神类疾病;纤维形肌动蛋白(F-actin)减少导致胰岛素 β 细胞胰岛素分泌异常。

2.1 PCNT 与原发性和继发性侏儒症

2008 年 Rauch 等^[3]发现一种常染色体隐性遗传疾病即 II 型骨发育不良性原发性侏儒症 (osteo-dysplastic primordial dwarfism of Majewski type 2, MOPDII),其病因是 PCNT 基因缺陷。此类患者临床上有一些特征性表现,在胎儿期即表现为身材矮小,有些患者成人时身高也不会超过 20 英寸,伴有头小畸形、骨发育不良、早发糖尿病和血脂紊乱。利用基因捕获技术使小鼠 PCNT 表达量降低后,其表现与人类相似,出现宫内生长受限,体格矮小和头小畸形。多项研究利用细胞生物学模型探讨 PCNT 基因突变导致 MOPDII 发病的分子机制^[3,17],结果均表明 PCNT 作为一种多功能脚手架蛋白,其破坏会导致与之相

结合的中心体的相关蛋白受损以及中心体功能异常。具体包括以下三种机制。

机制一:细胞周期检查点缺陷和提前进入有丝分裂期。作为一种脚手架蛋白 PCNT 具有蛋白锚定功能,并能通过该功能参与到细胞周期进程的调控。通过对 MOPDII 患者组织细胞进行分析,发现 PCNT 与依赖于共价失调性毛细血管扩张和 Rad3 (ATR)激酶的 DNA 损伤检查点信号传导有关^[18]。ATR 途径元件包括定位于中心体的检查点激酶 1 (Chk1)^[19],而 Chk1 可以延缓和阻止细胞由 G2 期向 M 期的过度^[20]。另有研究表明 PCNT 的缺失会阻止 Chk1 与中心体的锚定^[13],导致细胞提前进入有丝分裂期、有丝分裂阻滞和细胞死亡。总之,PCNT 的破坏导致 Chk1 在中心体上的错位分布,引起细胞周期 G2 期至 M 期检查点信号传导异常,最终导致有丝分裂阻滞、细胞死亡。机制二:微管和有丝分裂缺陷。PCNT 的微管成核功能是需要其向 PCM 募集后才能发挥作用,这一过程是通过与微管有关的转移机制完成的,细胞动力蛋白参与该过程^[21]。在有丝分裂中期,中心体募集 PCNT 和其他中心体蛋白包括 PCNT 绑定的 γ -微管蛋白达到最大水平,这一过程称为"中心体成熟",此过程在有丝分裂过程中纺锤体形成和微管成核非常重要。有研究表明 PLK-1 依赖的 γ -微管蛋白复合物向有丝分裂中心体/纺锤体两极的募集作用需要 PCNT 参与^[22],而 PCNT 基因突变导

致其蛋白质分子稳定性和蛋白锚定功能改变并影响其与 γ -微管蛋白之间的相互作用^[23],这一分子机制也能解释在原发性侏儒症患者细胞中 γ -微管蛋白在纺锤体两极表达减少的现象^[18]。总之,原发性侏儒症患者 PCNT 异常表达引起有丝分裂期纺锤体缺陷,染色体错误分离和有丝分裂失败,并可能导致细胞周期阻滞和细胞死亡^[3],造成 MOPDII 患者细胞及组织结构异常。

机制三:星体微管破坏和纺锤体定向异常。纺锤体定向异常可以导致细胞的不对称分裂,而早期研究中发现这与某些中心体蛋白(ASPM, Cdk5RAP2/centrosomin, CENPJ/SAS-4.)异常表达有关^[24],通过对这些蛋白研究发现,这些蛋白的破坏可能导致神经干细胞不能自我更新,并最终导致大脑神经元细胞数量和脑体积的减少。近期通过对 PCNT 基因敲除小鼠的研究发现,在其组织和细胞中也发现纺锤体定向异常,这与星体微管的破坏和一系列定位于纺锤体两极的中心体蛋白(ninein、Cep215、centriolin)的近乎完全缺失有关。而这些蛋白在微管锚定以及微管与 PCNT 相互作用中有着重要的作用^[25]。

2.2 PCNT 与糖代谢异常

随着生活水平的提高,我国糖尿病患病率逐年升高,2008 年我国 20 岁以上人群的糖尿病患病率已经达到 9.7%^[26]。然而我国糖尿病患者血糖控制达标率却不乐观,2009 和 2010 年血糖控制达标率分别是 20.3%和 16.8%^[27]。血糖控制不达标除了与胰岛 β 细胞功能减退、饮食控制不佳等因素有关外,还与胰岛素的过度分泌导致的低血糖有关。所以如果能够实现胰岛素的"按需分泌"将在糖尿病患者的血糖控制中起到积极作用。随着发现 MOPDII 患者发病机制与 PCNT 异常表达有关,同时此类患者多伴有早发糖尿病,近年来对 PCNT 与糖代谢的研究进一步深入,发现 PCNT 的异常可能会影响胰岛素分泌过程。

机制一:脂肪前体细胞分化异常。早期在对 MOPDII 患者研究中发现此类患者同时存在严重的胰岛素抵抗,早发糖尿病,血脂紊乱^[3,18]。Isabel Huang-Doran 等^[28]通过 21 位 MOPDII 患者进行 PCNT 基因检测并评估临床指标,发现在 MOPDII 患者中,胰岛素抵抗,糖尿病和血脂紊乱多于 5-15 岁出现临床表现,而且多在应用生长激素治疗后出现。这提示 MOPDII 患者早发糖尿病和胰岛素抵抗并不是先天性的,而生长激素可能是其诱因,所以建议该病患者不要应用生长激素。通过对小鼠脂肪前体细胞 3T3-L1 采用 shRNA 技术降低 PCNT 基因表达水平,并诱导该细胞分化,比较该细胞分化前后 PCNT 表达及相关蛋白的变化情况,同时比较脂代谢相关蛋白表达、胰岛素刺激信号传导途径中相关蛋白和葡萄糖摄取变化情况。结果发现 PCNT 表达水平的降低导致脂肪前体细胞有丝分裂异常,最终引起脂肪前体细胞分化障碍,而在 PCNT 表达水平降低的 3T3-L1 脂肪前体细胞分化成熟后,并没有出现胰岛素近端调节机制异常,也没有出现胰岛素刺激后胰岛素受体自身磷酸化及其下游蛋白磷酸化异常和葡萄糖摄取异常。这一实验提示了 MOPDII 患者发生胰岛素抵抗的原因可能是 PCNT 突变导致脂肪前体细胞分化异常引起脂肪细胞的胰岛素刺激后葡萄糖摄取的减少。

机制二:对胰岛素分泌功能的调节。以往认为 PCNT 存在于中心体周围,即靠近细胞核周围的细胞浆内,但我们研究发现在小鼠 MIN-6 细胞中,PCNT 不仅存在于中心体周围,而且广泛存在于细胞质中^[29]。Jurczyk A 等^[30]在体外试验中发现将 PCNT 在胰岛 β 细胞过表达后会导致细胞内胰岛素水平升高,胰岛素分泌囊泡在细胞质内聚集,而不是在中心体、中心粒周围物质聚集。通过 SiRNA 技术抑制 β 细胞内 PCNT 的表达会引起胰岛素的过量分泌,该作用机制可能是 PCNT 影响细胞内胰岛素的分布,胰岛素颗粒的锚定及分泌。将已应用 shRNA 技术降低 PCNT 表达的胰岛和胰岛素瘤细胞分别注射于应用链脲霉素造成的糖尿病模型鼠的肾包膜下和皮下,在注射后 4 天发现血糖恢复正常,注射后 14 天小鼠出现空腹低血糖。在进行糖耐量试验时发现与野生鼠比较,模型鼠 15 分钟血糖明显升高,而 15 分钟胰岛素与空腹胰岛素差值明显低于野生鼠。其原因是 PCNT 表达降低后胰岛素不适当的过度分泌导致空腹血糖的下降,而在给予糖负荷时表现为早相胰岛素分泌不足。其机制可能与 PCNT 调控 actin-SNARE 蛋白之间的相互作用有关,这一作用直接影响胰岛素分泌囊泡与细胞膜融合这一胰岛素分泌过程中的关键步骤^[31]。我们研究发现 PCNT 在与代谢相关的组织中表达量高,但在细胞浆中表达量高的只有胰岛 β 细胞。在胰岛素抵抗小鼠的胰岛内 PCNT 表达量明显减少。对 MIN-6 细胞给予高糖刺激后,胞浆内 PCNT 和胰岛素水平呈线性关系减少。通过 SiRNA 技术抑制 MIN-6 细胞胞浆内 PCNT 表达后,细胞内 F-actin 表达水平随之减少,二者呈线性关系。应用 ERK 抑制剂后,MIN-6 细胞胞浆内 PCNT 表达降低,同时 F-actin 表达水平随之减少,二者呈线性关系。研究提示 PCNT 表达减少通过降低 F-actin 表达,最终导致胰岛素的过度分泌^[29]。

2.3 PCNT 与恶性肿瘤

恶性肿瘤发病机制复杂,其发病是遗传因素与环境因素共同作用的结果,目前认可的基因突变学说、基因表达失调学说以及癌基因学说等。PCNT 在细胞的周期进程和信号传导中发挥关键作用,其异常表达与基因调控异常有关。目前 PCNT 与恶性肿瘤发生的具体机制包括以下四种。

机制一:中心体异常增多和有丝分裂异常。早期在一些固态肿瘤中发现中心体的异常表达往往伴随着 PCNT 水平升高和 PCNT 结构缺陷^[32]。之后在急性髓性白血病(AML)中发现 PCNT 和其他一些中心体相关基因存在高表达情况,而且在 AML 中 PCNT 高表达水平与异倍体和中心体畸变水平相关^[33]。其机制是 PCNT 升高将引起中心体数量、结构和功能改变,进而造成有丝分裂期纺锤体组织和功能改变,导致染色体异常分裂形成异倍体和染色体不稳定^[34]。这样就可能造成那些具有被激活的原癌基因或失去抑癌基因的细胞在体内异常大量扩增形成恶性肿瘤。

机制二:PKC 与 PCNT。PKC 可以被一种叫佛波酯的致癌物质激活并参与包括结肠癌、肺癌、卵巢癌及前列腺癌等在内的多种恶性肿瘤的形成过程。PKC 家族是通过微管来参与调节胞质分裂和细胞增殖的,Dan Chen 等^[35]研究发现在 K562 细胞中 PCNT 通过其脚手架蛋白结构使 PKC β II 与中心体相互结

合,而且在细胞的G2期和M期PKC的C1A区域是通过与PCNT第494-593碱基区域相互作用后一同连接与中心体上,如果过表达PCNT这段结合区域,将导致PKC β II在中心体的错误定位,纺锤体功能异常、染色体错误分离和异倍体形成。这一研究表明PKC通过与中心体的锚定来控制细胞分裂,而这一过程是与PCNT密切相关的。

机制三:Cep70与PCNT。近期有报道发现Cep70在胰腺癌组织中高度表达,而Cep70的表达水平与胰腺癌相关临床病理指标相关,包括组织学分级、肿瘤转移、淋巴结转移、CA19-9水平等。抑制Cep70的表达,可以显著抑制胰腺癌细胞的增殖并导致其细胞凋亡增加。而其致癌机制之一是Cep70过量表达导致中心体蛋白(包括 γ -微管蛋白和PCNT)异常分布,并导致在有丝分裂过程中微管组织破坏和多极纺锤体的形成^[36]。

机制四:细胞周期检查点激酶1(CHK1)。PCNT是通过与CHK1和微管磷酸酶(MCPH1)之间的相互作用来控制DNA损伤反应(DNA damage responses, DDRs)。DNA损伤后会诱发的中心体扩增,这一过程需要CHK1活化,同时MCPH1减少并明显加强中心体扩增。Antonczak等^[37]发现PCM扩增也依赖于CHK1活化,同时MCPH1减少会加强PCM扩增。而PCNT的缺失或者分离酶切割位点的畸变将会阻止DNA损伤诱发的PCM扩增。同时该研究发现在PCM扩增与细胞核的DDRs之间存在着反馈环路,在这一环路中CHK1通过PCNT依赖的PCM扩增来控制其自身活化水平。该研究表明在PCM扩增和中心体CHK1活化之间存在反馈环路,在这一环路异常将导致细胞核的细胞周期检查信号异常。

2.4 PCNT与精神类疾病

目前多项研究表明,PCNT在躁郁症(BPD)、重度抑郁症(MDD)和精神分裂症等疾病的病理生理过程中有着重要作用^[38,39]。最初发现PCNT与精神类疾病有关是观察到PCNT与一种被称为精神分裂症断裂基因1(DISC1)的蛋白产物之间相互作用,DISC1通过PCNT锚定与中心体上,而DISC1基因被认为是精神分裂症、BPD和MDD的遗传危险因素^[40]。过表达DISC1与PCNT结合部位的基因导致DISC1与中心体分离和微管的破坏^[41]。这表明DISC1与PCNT之间的相互作用可能对于微管的形成非常重要,而且二者之间相互作用破坏后可能引起精神疾病。DISC1还与多种参与神经元相关功能的蛋白有关,这些功能包括神经元迁移、神经突生长、细胞骨架调节、信号转导^[42]。所以PCNT的破坏可以通过上述途径造成神经元及其功能异常。PCNT与精神类疾病发生的具体机制包括以下三种。

机制一:PCNT与神经突生长及相互连接。微管组织在神经元轴突的生长和成束以及树突分枝形成过程中有着重要的作用。值得注意的是DISC1与PCNT之间绑定区域与FEZ1的相互作用区域相重叠,而FEZ1这一基因在轴突生长和成束过程中有着重要作用^[40]。因此PCNT的突变或破坏可影响神经突生长及相互连接。

机制二:PCNT与神经元的迁移。中心体本身及其与微管联系的破坏会影响细胞的迁移。某些精神疾病易感基因负责调控神经元的迁移,对大脑的形成和发育有着重要的作用。这些

易感基因包括PCM1^[43],这一基因表达的产物与PCNT和DISC1间均有相互作用。因此PCNT异常表达会通过PCNT和DISC1之间的相互作用,影响神经元的迁移。

机制三:PCNT与纺锤体定向。在PCNT低表达的细胞中,有丝分裂期星体微管的破坏会造成纺锤体定向异常^[4],并造成神经干细胞染色体和中心体的不对称分裂,影响神经干细胞的自我更新和神经细胞数量及结构的平衡。

2.5 PCNT与唐氏综合征

唐氏综合征又称作"21-三体综合征",是因为21号染色体的异常,包括三体、易位及嵌合三种类型。M Salemi等^[44]通过采集22位DS患儿外周血白细胞进行RT-PCR检测PCNT表达水平,发现DS患儿与正常儿童比较,其PCNT表达量均升高,其中16位患儿PCNT表达量与正常儿童比较高72.72%。在胚胎发育阶段PCNT的蛋白翻译异常导致有丝分裂异常,这可能是DS发生的原因之一。另一方面,PCNT的异常表达和突变可能导致心肌病和早发2型糖尿病有关^[45]。该病发病与PCNT之间的关系还有待进一步研究。

2.6 PCNT与纤毛类疾病

与PCNT相关的纤毛类疾病主要是嗅觉减退和肾囊肿。在小鼠模型中发现PCNT亚等位基因突变导致鼻腔内嗅觉纤毛的功能异常并造成嗅觉减退^[46]。另外,尽管没有直接证据证明PCNT在人纤毛疾病中的作用,但有研究发现在小鼠模型中细胞分裂过程中的错误定向与纤毛病和肾囊肿的形成有关^[46]。其原因可能是PCNT的破坏导致纺锤体定向错误或是减少了形成初级纤毛所需蛋白复合体的募集。

3 展望

本文,我们探讨了PCNT的结构与功能,以及与PCNT突变或异常表达相关疾病的发病机制,包括MOPDII、糖代谢异常、恶性肿瘤、精神类疾病、DS及纤毛类疾病。PCNT作为一种细胞骨架蛋白,可以结合多种蛋白和蛋白复合体并参与相关细胞信号传导及功能实现的过程,并在细胞周期等进程中起到重要作用。PCNT突变或异常表达在不同疾病中的致病机制不尽相同。在MOPDII、肿瘤、精神类疾病、DS及纤毛类疾病中,主要与CHK1异常、微管破坏、有丝分裂缺陷及纺锤体定向异常等有关。而在糖代谢异常中,主要与脂肪前体细胞分化异常以及胰岛 β 细胞的胰岛素过度分泌有关。其中有些疾病PCNT异常表达导致相关疾病发病的信号传导通路仍不明确,有待进一步研究。另外在上述疾病中可能存在着以PCNT为纽带的相互联系,比如MOPDII患者多有早发糖尿病;糖尿病会增加包括肝癌^[47]、胰腺癌^[48]等恶性肿瘤的发病风险并提高其死亡率,其原因可能与高血糖、高胰岛素血症、高胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factors 1, IGF-1)及慢性炎症等有关,但目前尚无研究报道PCNT的异常表达是否与糖尿病增加某些恶性肿瘤发病风险有关。PCNT相关疾病的治疗目前还不能实现针对PCNT突变或异常表达的治疗,但近期我们正在研究PCNT调节胰岛素分泌的作用机制并希望能够提供糖尿病治疗的新靶点。此外研究PCNT在糖尿病与肿瘤等疾病发病之间关系的分

子机制也可能为这些疾病的治疗提供新的靶点和方向。

参考文献(References)

- [1] Zimmerman W C, Sillibourne J, Rosa J, et al. Mitosis-specific anchoring of gamma tubulin complexes by pericentrin controls spindle organization and mitotic entry[J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(8): 3642-3657
- [2] Delaval B, Doxsey S J. Pericentrin in cellular function and disease[J]. *Journal of Cell Biology*, 2009, 188(2): 181-190
- [3] Rauch A, Thiel C T, Schindler D, et al. Mutations in the pericentrin (PCNT) gene cause primordial dwarfism [J]. *Science*, 2008, 319(5864): 816-819
- [4] Mühlhans J, Brandstätter J H, Giessl A. The centrosomal protein pericentrin identified at the basal body complex of the connecting cilium in mouse photoreceptors[J]. *Plos One*, 2011, 6(10): 65-65
- [5] Flory M R, Davis T N. The centrosomal proteins pericentrin and kendrin are encoded by alternatively spliced products of one gene[J]. *Genomics*, 2003, 82(3): 401-405
- [6] Miyoshi K, Asanuma M, Miyazaki I, et al. Characterization of pericentrin isoforms in vivo [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2006, 351(351): 745-749
- [7] Piane M, Della Monica M, Piatelli G, et al. Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) syndrome previously diagnosed as Seckel syndrome: Report of a novel mutation of the PCNT gene [J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2009, 149A(11): 2452-2456
- [8] Endoh-Yamagami S, Karkar K M, May S R, et al. A mutation in the pericentrin gene causes abnormal interneuron migration to the olfactory bulb in mice[J]. *Developmental Biology*, 2010, 340(1): 41-53
- [9] Mühlhans J, Gießl A. Pericentrin in health and disease: Exploring the patchwork of Pericentrin splice variants [J]. *Communicative & Integrative Biology*, 2012, 5(4): 304-307
- [10] Mennella V, Keszthelyi B, McDonald K L, et al. Subdiffraction-resolution fluorescence microscopy reveals a domain of the centrosome critical for pericentriolar material organization[J]. *Nature Cell Biology*, 2012, 14(11): 1159-1168
- [11] Diviani D, Langeberg L K, Doxsey S J, et al. Pericentrin anchors protein kinase A at the centrosome through a newly identified RII-binding domain[J]. *Current Biology*, 2000, 10(7): 417-420
- [12] Chen D, Purohit A, Halilovic E, et al. Centrosomal anchoring of protein kinase C betaII by pericentrin controls microtubule organization, spindle function, and cytokinesis[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279(6): 4829-4839
- [13] Tibelius A, Jzengtgraf M. Microcephalin and pericentrin regulate mitotic entry via centrosome-associated Chk1[J]. *Journal of Cell Biology*, 2009, 185(7): 1149-1157
- [14] Jurczyk A, Gromley A, Redick S, et al. Pericentrin forms a complex with intraflagellar transport proteins and polycystin-2 and is required for primary cilia assembly [J]. *Journal of Cell Biology*, 2004, 166(5): 637-643
- [15] Kim S, Rhee K. Importance of the CEP215-pericentrin interaction for centrosome maturation during mitosis [J]. *Plos One*, 2014, 9(1): e87016-e87016
- [16] Kim J, Lee K, Rhee K. PLK1 regulation of PCNT cleavage ensures fidelity of centriole separation during mitotic exit [J]. *Nature Communications*, 2015, 9(6): 10076
- [17] Delaval B, Doxsey S. Genetics. Dwarfism, where pericentrin gains stature[J]. *Science*, 2008, 319(5864): 732-733
- [18] Griffith E. Mutations in pericentrin cause Seckel syndrome with defective ATR-dependent DNA damage signaling [J]. *Nature Genetics*, 2008, 40(2): 232-236
- [19] Löffler H, Bochtler T, Fritz B, et al. DNA damage-induced accumulation of centrosomal Chk1 contributes to its checkpoint function [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(20): 2541-2548
- [20] A K, N M, C L, et al. Centrosome-associated Chk1 prevents premature activation of cyclin-B-Cdk1 kinase [J]. *Nature Cell Biology*, 2004, 6(9): 884-891
- [21] Young A, Dictenberg J B, Purohit A, et al. Cytoplasmic Dynein-mediated Assembly of Pericentrin and γ Tubulin onto Centrosomes[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2000, 11(6): 2047-2056
- [22] Haren L, Stearns T, Lüders J. Plk1-dependent recruitment of gamma-tubulin complexes to mitotic centrosomes involves multiple PCM components[J]. *Plos One*, 2009, 4(6): e5976
- [23] Li F F, Wang X D, Zhu M W, et al. Identification of two novel critical mutations in PCNT gene resulting in microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II associated with multiple intracranial aneurysms[J]. *Metabolic Brain Disease*, 2015, 30(6): 1387-1394
- [24] Basto R, Lau J, Vinogradova T, et al. Flies without Centrioles[J]. *Cell*, 2006, 125(7): 1375-1386
- [25] Chen C T, Hehnly H, Yu Q, et al. A Unique Set of Centrosome Proteins Requires Pericentrin for Spindle-Pole Localization and Spindle Orientation[J]. *Current Biology*, 2014, 24(19): 2327-2334
- [26] Z S. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *New England Journal of Medicine*, 2010, 362(25): 1090-1010
- [27] 纪立农, 陆菊明, 郭晓蕙, 等. 中国 2 型糖尿病药物治疗现状与血糖控制的调查研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 04(7): 397-401
- [27] Ji Li-nong, Lu Ju-ming, Guo Xiao-hui, et al. Status of blood glucose control and treatment of type 2 diabetes in China [J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2012, 04(7): 397-401
- [28] Huang-Doran I, Bicknell L S, Finucane F M, et al. Genetic defects in human pericentrin are associated with severe insulin resistance and diabetes[J]. *Diabetes*, 2011, 60(3): 925-935
- [29] Zu Y, Gong Y, Wan L, et al. Pericentrin Is Related to Abnormal β -Cell Insulin Secretion through F-Actin Regulation in Mice [J]. *Plos One*, 2015, 10(6): e0130458
- [30] Jurczyk A, Pino S C, O'sullivanmurphy B, et al. A Novel Role for the Centrosomal Protein, Pericentrin, in Regulation of Insulin Secretory Vesicle Docking in Mouse Pancreatic β -cells [J]. *Plos One*, 2010, 5(7): e11812
- [31] Jewell J L, Luo W, Oh E, et al. Filamentous actin regulates insulin exocytosis through direct interaction with Syntaxin 4[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(16): 10716-10726
- [32] Pihan G A, Purohit A, Wallace J, et al. Centrosome defects and genetic instability in malignant tumors [J]. *Cancer Research*, 1998, 58

- (17): 3974-3985
- [33] Alwin K, Kai N, Ho A D. Centrosome aberrations in hematological malignancies[J]. Cell Biology International, 2005, 29(5): 375-383
- [34] Pihan G A, Wallace J, Zhou Y, et al. Centrosome abnormalities and chromosome instability occur together in pre-invasive carcinomas[J]. Cancer Research, 2003, 63(6): 1398-1404
- [35] D C, A P, E H, et al. Centrosomal anchoring of protein kinase C β -tall by pericentrin controls microtubule organization, spindle function, and cytokinesis [J]. Journal of Biological Chemistry, 2004, 279(6): 4829-4839
- [36] Xie S, Qin J, Liu S, et al. Cep70 overexpression stimulates pancreatic cancer by inducing centrosome abnormality and microtubule disorganization[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 21263
- [37] Antonczak A K, Mullee L I, Wang Y, et al. Opposing effects of pericentrin and microcephalin on the pericentriolar material regulate CHK1 activation in the DNA damage response[J]. Oncogene, 2016 35(15): 2003-2010
- [38] Anitha A, Nakamura K, Yamada K, et al. Gene and Expression Analyses Reveal Enhanced Expression of Pericentrin 2 (PCNT2) in Bipolar Disorder[J]. Biological Psychiatry, 2008, 63(7): 678-685
- [39] Anitha A, Nakamura K, Yamada K, et al. Association studies and gene expression analyses of the DISC1-interacting molecules, pericentrin 2 (PCNT2) and DISC1-binding zinc finger protein (DBZ), with schizophrenia and with bipolar disorder [J]. American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics, 2009, 150B(7): 967-976
- [40] Miyoshi K, Asanuma M, Miyazaki I, et al. DISC1 localizes to the centrosome by binding to kendrin[J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2004, 317(4): 1195-1199
- [41] Shimizu S, Matsuzaki S, Hattori T, et al. DISC1-kendrin interaction is involved in centrosomal microtubule network formation [J]. Biochemical & Biophysical Research Communications, 2008, 377(4): 1051-1056
- [42] Hennah W, Thomson P, Peltonen L, et al. Genes and Schizophrenia: Beyond Schizophrenia: The Role of DISC1 in Major Mental Illness [J]. Schizophrenia Bulletin, 2006, 32(3): 409-416
- [43] Gurling H M, Critchley H, Datta S R, et al. Genetic association and brain morphology studies and the chromosome 8p22 pericentriolar material 1 (PCM1) gene in susceptibility to schizophrenia [J]. Archives of General Psychiatry, 2006, 63(8): 844-854
- [44] Salemi M, Barone C, Romano C, et al. Pericentrin expression in Down's syndrome[J]. Neurological Sciences Official Journal of the Italian Neurological Society & of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 2013, 34(11): 2023-2025
- [45] Salemi M, Barone C, Romano C, et al. Gene expression profiling and qRT-PCR expression of RRP1B, PCNT, KIF21A and ADRB2 in leucocytes of Down's syndrome subjects [J]. Journal of Genetics, 2012, 91(1): e18-23
- [46] Jonassen J A, San A J, Follit J A, et al. Deletion of IFT20 in the mouse kidney causes misorientation of the mitotic spindle and cystic kidney disease[J]. Journal of Cell Biology, 2008, 183(3): 377-384
- [47] Wang C, Wang X, †G G, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. International Journal of Cancer, 2012, 130(7): 1639-1648
- [48] Ben Q, Xu M, Ning X, et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies [J]. European Journal of Cancer, 2011, 47(13): 1928-1937

(上接第 2971 页)

- [15] Xu C, Liu M, Zhang F F, et al. The Association Between Testicular Microlithiasis and Semen Parameters in Chinese Adult Men With Fertility Intention: Experience of 226 Cases[J]. Urology, 2014, 84(4): 815-820
- [16] Trindade Soares A T, Cabral M J, Carmona L, et al. Testicular microlithiasis and the importance of follow-up [J]. Anales De Pediatria, 2014, 82(5): 363-369
- [17] Pedersen M R, Nissen H, Møller H, et al. Abstract title: Elastography and diffusion-weighted MRI in patients with normal, testicular microlithiasis and testicular cancer[J]. Ultraschall in Med, 2016, 37(S 01)
- [18] Fedder J. Prevalence of testicular microlithiasis in 382 nonvasectomized, azoospermic men [J]. Fertility & Sterility, 2015, 104(3): e78-e78
- [19] Masson P, Brannigan R E. The Varicocele [J]. Urologic Clinics of North America, 2014, 41(1): 129-144
- [20] Varol E, Ozaydin M. The relationship between mean platelet volume and varicocele[J]. Andrologia, 2015, 47(3): 37-41
- [21] Sheehan M M, Ramasamy R, Lamb D J. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2014, 31(5): 521-526