

G1/S检测点调控机制研究进展

童锦禄, 冉志华

童锦禄, 冉志华, 上海第二医科大学附属仁济医院上海市消化疾病研究所
上海市 200001
通讯作者: 冉志华, 200001, 上海市, 上海第二医科大学附属仁济医院上海
市消化疾病研究所. z-ran@online.sh.cn
电话: 021-63260930
收稿日期: 2005-06-06 接受日期: 2005-06-13

摘要

G1/S检测点是细胞增殖的关键步骤, 细胞在该点对DNA损伤、各类信号传导因子等复杂的细胞内外信号进行整合和传递, 决定细胞是否进行分裂或发生凋亡。G1/S检测点的调控涉及到正性调控子(如CDK-cyclins和E2Fs)与负性调控子(如CDKIs)间相互作用, 蛋白质泛素化、CDC25、信号转导系统等对其调控也至关重要。以下针对G1/S检测点调控机制研究的最新进展作一综述。

童锦禄, 冉志华. G1/S检测点调控机制研究进展. 世界华人消化杂志 2005; 13(16):2036-2039
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/2036.asp>

0 引言

细胞周期依其形态学和生化改变主要分为两期:M(mitosis)期-染色体分离, S(synthesis)期-DNA被复制。这两期被所谓的G(gap)间隙期分隔:G₁期又称DNA合成前期, 位于S期之前, 是细胞增殖的关键时相;而G₂期为DNA合成后期, 位于M期之前^[1]。检测点(checkpoint)又称关卡, 是在细胞周期的暂停中允许编辑和修复遗传信息, 并使每个子细胞接受与亲代细胞相同的整套遗传信息。其中G₁/S检测点又是细胞增殖的关键步骤。

1 CDK/cyclins

细胞周期蛋白(cyclin)与细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)结合形成异二聚体, 并使该酶具有活性。G₁-cyclins包括cyclinE1/2、cyclinD1/2/3、cyclinA;而CDKS包括CDK2/4/6。

1.1 cyclinD-CDK4/6 cyclinD是G₁进程的关键调控因子之一, cyclinD与CDK4/6形成复合物, cyclinD-CDK4/6轻度磷酸化pRb, 使组蛋白脱乙酰酶从DNA-CDK4/6结合体中释放, 并募集SWI/SNF家族成员至含pRb的染色质以重构复合物, 使某种Rb沉默基因适度转录激活, 但其他E2F-Rb调节的基因仍被抑制^[2]。Kahl et al^[3]发现在人二倍体成纤维细胞, 钙调蛋白依赖性蛋白激酶I(Ca/Calmodulin-dependent protein kinase I, CaMK I)的活性为G₁进程cyclinD-CDK4复合物激活所必需。

cyclinD的诱导表达为生长因子依赖性, 并在转录、蛋白表达和细胞内定位等多水平调控。其他转录因子如NF-κB、Egr-1、ets、c-jun、CREB和核内受体等被发现能反式激活cyclinD启动子;其他转录因子如JunB抑制cyclinD启动子激活, E2F-1通过形成E2F-1-SP1复合物抑制其活性, INI1/hSNF5直接募集至cyclinD1启动子。Tetsu et al^[4]发现β-catenin通过cyclinD1基因启动子内TCF结合位点来激活cyclinD1转录, 具有活性的Ras通过启动子内Ets-和CREB-结合位点的独立信号, 更进一步激活cyclinD1。文献[5]报道在胎儿肝细胞中stat3的激活对于cyclinD1/2的下调是必要的, 并且发现在胎儿肝细胞stat3基本活性形式stat3-c抑制cyclinD1的转录, 而在肝肿瘤细胞株huH7和HepG2却激活转录。

1.2 cyclinE-CDK2 cyclinE与CDK2结合成复合物, 调控细胞从G₁期进入S期。在晚G₁期, cyclinD-CDK4/6和cyclinE-CDK2进一步磷酸化Rb成高磷酸化状态, Rb完全释放E2F转录因子。E2F又激活一系列有关DNA合成复制的基因, 同时也激活cyclinE、cyclinA1和cyclinB的转录。cyclinE转录又通过磷酸化Rb进一步激活E2F, 这一正反馈使得在限制点不可抑性地进入S期。一般都认为pRb失活涉及cyclinE与cyclinD的时序性磷酸化, 但Keenan et al^[6]发现不需要cyclinD/CDK4的先期作用, cyclinE/CDK2也能磷酸化pRb, 激活E2F。最近Matsumoto et al^[7]从cyclinE中确定了一段20个氨基酸的序列作为中心体定位信号(centrosomal localization signal, CLS), CLS肽定位于中心体, 阻止内源性cyclinE和cyclinA结合于中心体, 从而抑制DNA合成, 而异位cyclinE不能结合CDK2突变体。这些都说明了cyclinE含有中心体靶向调节区, 该区域对以非依赖性CDK2形式进入S期是必要的。Ekholm-Reed et al^[8]通过腺病毒转导cyclinE的异位高表达发现cyclinE能阻碍PreRC组装, 导致复制起始及可能的复制叉移动缺陷。

2 CDKIs

CDKIs包括CIP/KIP与INK4两大家族, 可抑制CDK/cyclins复合物的活性, 负性调节细胞进程。作用机制是与周期蛋白竞争结合CDK, 并使其催化亚单位失活。

2.1 CIP/KIP家族 包括P21(WAF/CIP1)、P27(KIP1)、

P57 (KIP2) 三个成员, CIP/KIP 家族具有广泛的抑制作用, 为浓度依赖性, 结合 cyclinD-CDK 复合物后抑制其活性, 调节 G1 进程。

2.1.1 P21^{WAF1} P21 是许多肿瘤抑制因子如 BRCA1、TGF β 等的下游效应子。Deeds *et al*^[9] 在 SWISS 3T3 成纤维细胞通过反义寡核苷酸技术同时抑制佛波酯依赖性 PKC α 和 θ 引起 G1 期阻滞, 其机制之一便是 P21^{WAF1} 介导的 Rb 依赖性通路, 而非 P53 依赖性通路, 其中 P21^{WAF1} 上调机制为转录调节和翻译后调节。PKB 磷酸化 P21^{WAF1} C-末端位点为 Thr-145 和 Ser-146, Ser-146 的磷酸化调节 P21^{WAF1} 稳定性。P21^{WAF1} 在转录水平上受 P53 调节和激活, P21^{WAF1} 在 P53 介导的对 DNA 损伤所引起的停滞于 G₁ 期反应中起效应基因的作用; P21^{WAF1} 通过其氨基末端结合位点作用于 CDK/cyclins 复合物, 同时也能通过羧基末端结合核抗原增殖复合物, 从而抑制 DNA 多聚酶及 DNA 复制, 使损伤的 DNA 能在复制前修复, 故 P21^{WAF1} 在阻止细胞进入 S 期中有双重作用。

2.1.2 P27 P27^{Kip1} 能抑制包括 cyclinE-CDK2、cyclinA-CDK2 在内的多种 G1 期 cyclin-CDK 激酶活性, 使细胞不能通过 G₁ 期, 从而防止细胞过度增生形成肿瘤。当有丝分裂原存在时, cyclin D/CDK4 与 P27 形成三聚体复合物, 使 P27 不再抑制 cyclin E/CDK2。有趣的是 cyclin E/CDK2 的一个底物便是 P27, cyclin E/CDK2 磷酸化 P27 的 Thr-187 残基, 导致 P27 通过 SCF^{Skp2} 泛素连接酶途径被降解。P27 从核内向胞质的重分布需要 Ser-10 的磷酸化^[10]。Tomoda *et al*^[11] 研究显示 Jab1 基因编码的 P38 过度表达使 P27 从核内转移至胞质内, 并通过加速 P27 降解以降低其浓度。Porter *et al*^[12] 报道了一种新的细胞周期调节蛋白 Spyl (Speedy 1), 也能结合并抑制 P27, 推动 G1 进程。

2.2 INK4 家族 包括 P15 (INK4B)、P16 (INK4A)、P18 (INK4C)、P19 (INK4D) 四个家族成员, INK4 蛋白含有多个锚蛋白模序, 可与 CDK4/6 特异性结合。

2.2.1 P16^{INK4A} P16^{INK4A} 通过与 cyclinD 竞争性结合以及抑制 CAK 对 CDK4/6 的 Thr161 的磷酸化来抑制 CDK4/6 的活性。P16 结合 CDK6 催化裂口的 ATP 结合位点附近, 即 cyclin 结合位点对面。INK4 抑制剂通过使激酶催化裂口变形和干扰 ATP 结合来抑制 CDK4/6-cyclinD 复合物^[13]。

2.2.2 P15 P15 蛋白同 P16 在前 50 个氨基酸有 44% 的一致性, 随后的 81 个氨基酸甚至有 97% 的一致性。P15 含有 4 个锚蛋白序列, 能与 CDK4、CDK6 特异性结合, 阻止 cyclin-CDKs 复合物形成, 使视网膜母细胞瘤易感基因 Rb 的产物 pRb 蛋白不能磷酸化, 因而不能释放与之结合的转录因子 E2F, 使细胞周期阻滞于 G₁ 期。用 TGF- β 处理人角质细胞后, P15 诱导表达上升约 30 倍^[14]。

3 抑癌基因

Rb 和 P53 是涉及 G1/S 关卡控制的主要抑癌基因。另外, 在 D-cyclins-CDK4/6-P16-pRb 通路中也有已确定的抑

癌基因如 P16、E2F 基因、hSNF5/ INI1 基因和仍未确定的抑癌基因。

3.1 Rb Rb 基因为 CDK/cyclins 的下游效应子。大量调节细胞周期的抗增殖信号最后都集中在 pRb 以及相关的 P107、P130。pRb 有两种存在形式: 高磷酸化和低磷酸化。在 G₀ 期, pRb 是非磷酸化的, G₁ 期早、中期 pRb 被 cyclinD 低度磷酸化, 晚 G₁ 期, cyclinE 与 cyclinD 使 pRb 高度磷酸化, 从而使之释放 E2F 转录因子, E2F 与 DP1 结合形成转录活性异二聚体 E2F-DP1, 使启动与完成 DNA 复制相关蛋白表达: (1) 生长所需蛋白 cyclinE、cyclinA。 (2) DNA 复制所需蛋白: 如 DNA 聚合酶 α , 胸苷激酶, 二氢叶酸还原酶, 组蛋白 H2A 等^[6]。CDK4/6 磷酸化 RB 的 C-末端启动 C-末端与中心口袋区的分子内相互作用, 使 HDAC 从口袋区移位。A/B 口袋是最先在 pRb 中确定的结合位点, 包括 A 区、B 区和中间的插入序列。A/B 口袋可以结合含有 LXCXE 模序的病毒癌蛋白和其他蛋白, P107 和 P130 的 A/B 口袋相对保守, P107 和 P130 偏向于结合 E2F-4 和 E2F-5, pRb 可以结合除了 E2F-6 以外的 E2Fs^[15]。

3.2 P53 P53 是细胞进入 S 期的控制者, 在细胞周期的调控上起检查点的作用。正常情况下, P53 结合负性调节蛋白 Mdm2, 当细胞暴露于异常生长信号时, P53 被激活, 触发下游基因的表达, P53 转录激活的一个关键靶蛋白是 P21, P21 抑制 cyclin E/A 相关 CDK2 活性, 导致细胞周期阻滞。上游基因 ATM 和 CH2 调节 p53 表达, Mdm2 P19^{Arf} 负性调节 P53, 但是 P53 的正常调节不由 P19^{Arf} 介导, P19^{Arf} 调控通路在肿瘤形成的早期事件中激活, 其他如 P53 片段、突变型 P53S、P63、P73 也能调节 P53 表达^[16]。CHK2 是保持细胞 G1/S 关卡完整性的关键信号, 他通过快速放大从 DNA 损伤到关卡效应因子的信号传导, 来延迟 G1/S 期进程和激活 DNA 修复。G1/S 关卡调控机制通过 ATM/ATR-CHK2-CDC25A 关卡通路作用于下游效应因子来诱导快速的 G1/S 细胞周期阻滞。作为对外界刺激的反应, 上游信号传导激酶 ATM/ATR 激活 CHK2, CHK2 活化后, 以关卡通路的下游效应物为靶点, 沿多个通路传导关卡信号, 最终引起细胞周期在 G1/S 期阻滞, 激活 DNA 修复, 在细胞损伤严重的情况下, 诱导细胞凋亡、坏死。

3.3 hSNF5/INI1 hSNF5/INI1 基因编码 SWI/SNF 染色质重构复合体的一个成员, 最近被确定为 MRT (sporadic and hereditary malignant rhabdoid tumor) 的抑癌基因。Versteeg *et al*^[17] 发现野生型 hSNF5/INI1 (非缩短型) 的异位表达抑制 MRT 细胞进入 S 期, hSNF5/INI1 诱导的 G₁ 期阻滞依赖于 pRb, 并与 E2F 作用靶点如 cyclin A、E2F1、CDC6 等下调有关。另外还发现 hSNF5/INI1 C-末端有 SNF5 同源区, 但 SNF5 结构域不足以诱导 MRT 细胞的 G₁ 期阻滞, 又为 G₁ 期阻滞所必需。

4 CDC25

CDC25 是一个双重特异性磷酸酶, 能消除 CDKs 的 ATP 锚

定模序上 Thr-14 和 Tyr-15 的抑制性磷酸化, 对细胞周期运转起正调控作用, 同细胞转化、肿瘤形成、关卡控制、凋亡等有关. CDC25 家族有 CDC25A、CDC25B、CDC25C 三个成员. 其中 CDC25A 对 G1/S 转换和进入 S 期是必需的. CDC25A 激活 cyclin A/E-CDK2, 导致 E2F 释放, 反过来又诱导 CDC25A 转录. Jaime *et al*^[18]报道小鼠 P21^{-/-} 静息和再生肝中 CDC25A 水平高于野生型, 而且 P21^{-/-} 细胞的 CDC25A 提前从胞质向核内移位, 说明 P21 调节 CDC25A 的水平和细胞内定位, 而且 CDC25A 核内移位与 cyclin E/CDK2 活性明显相关. CDC25A 特异性对 CDK2 的 Tyr15 残基去磷酸化, 该去磷酸化对 CDK2 的 G1 晚期激活至关重要. 在人细胞株, CDC25A 异位表达引起 cyclin E/A 依赖性激酶的提前激活, 从而提早进入 S 期. ATR/CHK1 调节子对 CDC25A 的多个丝氨酸残基中度磷酸化, 通过泛素依赖性、蛋白酶体介导以维持 CDC25A 于适当的浓度. 基因毒性应激时, CHK1 和 CHK2 活性增强, CHK2 蛋白通过磷酸化 CDC25A 而使其降解. CDC25A 的下调使 cyclin E/A-CDK2 复合物不能维持活化状态, DNA 复制受抑, 导致细胞晚 G1 期的生长阻滞. CH1/CH2-CDC25A 限制点延迟 G1/S 过渡独立于 P53, 该作用早于 ATM(ATR)/CHK2 (CHK1)-p53/MDM2-P21 通路^[19].

5 RACK1

RACK1 是最新发现的 RACK (receptors for activated C kinase) 家族成员之一, 抑制癌基因 Src 酪氨酸激酶和 NIH 3T3 细胞生长. RACK1 的过度表达在 G 检测点抑制 Src 的活性, 诱导 G1 期部分阻滞, RACK1 通过 Src 来抑制 Vav2、Rho GTPases、stat3 和 Myc, 结果 cyclin D1 与 CDK4 和 CDK2 被抑制, 以及 P27 和 pRb 被激活, 从而使 E2F1 失活, 延迟 G1/S 进程. 相反, 用小干扰 RNA (siRNA) 下调 RACK1 激活 Src 介导的信号传导, 诱导 Myc 和 cyclin D1 的表达, 加速 G1/S 进程. RACK1 抑制 Src 为非 MAPK 依赖性 PDGF 信号传导, 最近研究表明 stat3 通路可能涉及此机制^[20].

6 G1 期相关蛋白泛素化

许多重要的 G1 期调控因子 (如 P27、cyclinD1 等) 为泛素的作用靶点, 随后被 26S 蛋白酶体所降解. 泛素降解途径需要 E1 泛素活化酶、E2 泛素结合酶和 E3 泛素连接酶. E3 泛素连接酶有两个大类型被认为调节细胞周期进程: APC/C 和 SCF 复合物. 其中 SCF 复合物在 G1 进程中起重要作用, SCF 复合物包含不变组分 SKP1、CUL1/CDC53、RBX1 以及可变组分 F 盒蛋白, F 盒蛋白通过其 F 盒模序结合 SKP1, 负责识别底物. 哺乳动物细胞中的 F 盒蛋白有数百种之多, 大量的 F 盒蛋白结合 SKP1、CUL1/CDC53、RBX1 以及 E2 蛋白, 从而为众多底物的特异性泛素化通路奠定基础^[21]. hCDC4 (Fbw7/Ago) 为最近确定的 F 盒蛋白, 除

F 盒模序外, 还含有 7 个 WD 重复序列, 负责 cyclin E 蛋白的降解, CDC4 通过 F 盒模序结合 SKP1, 由此决定 SCF 复合物的底物特异性^[22]. P53 除了通过 P21 信号途径控制细胞周期, 还可能通过 hCDC4b 激活阻滞细胞于 G1 期. Mamillapalli *et al*^[23]发现在调节 P27^{kip1} 的 PTEN/PI3-kinase 通路中, PTEN 通过泛素 E3 连接酶 SCF (SKP2) 调节 P27 的泛素依赖性降解, G1/S 转换需要 cyclin E 和 P27^{kip1} 的蛋白溶解.

7 信号传导系统与 G1/S 检测点调控

Ras/Raf/MAPK 级联反应是一种重要的信号传导通路, 包括 Ras-GTP 的形成, 细胞膜 Raf 激酶活化并激活 MAPK 激酶 (MAPKK), 继而通过 Ser 和 Tyr 残基双磷酸化激活 MAPK (ERK1/2), 活化的 MAPK 移入核内使三聚体因子 (ternary complex factor, TCF) 磷酸化, 后者再激活某些含有 AP-1 的立即早期癌基因如 c-fos 和 egr-1 等, 进而结合至启动子区的 AP-1 结合位点, 诱导 cyclin D1 等的转录, 促进 P27 的降解. Chiariello *et al*^[24]观察到有丝分裂原刺激 NIH3T3 细胞引起 MAPK 的持续激活, 直到细胞开始通过 G1/S 转换, 其中 MAPK 通过调节 CAK 活性, 从而使 CDK2 磷酸化与激活. cyclin D1 的表达也受 PI3K 调节: 一方面, PI3K 激活 p70s6 激酶, 后者使核糖体 S6 蛋白磷酸化, 进而调节 cyclin D1 的翻译; 另一方面, 依赖 PI3K/Akt 的信号磷酸化 GSK3 β , 抑制其活性, 而 GSK3 β 使 cyclin D1 的 Thr-286 残基磷酸化, 触发 cyclin D1 移位至胞质, 随后被泛素化和蛋白酶体所降解, 故 PI3K 减少 cyclin D1 的降解. 最近又发现了一条新的信号传导通路, PI3K/Akt/FOXO 介导上皮细胞的 G1 阻滞. PI3K 通过 Akt 介导的翻译后和转录事件使细胞存活, Akt 磷酸化并抑制 Bad, 阻止 FOXO 依赖性 Bim 的表达以及 IKK 介导的 NF- κ B 转录因子的激活^[25]. 另外人们发现 FOXO3 负性调节 P27. AFX (FOXO4) 和 FKHR-L1 (FOXO3a) 还直接调控 P130 蛋白, 使之表达上调.

总之, 随着人们对 G1/S 检测点正常调控机制的深入研究, 必将对肿瘤发生机制的探索起到推动作用, 为更有效的抗肿瘤治疗提供新的策略.

8 参考文献

- 1 Stewart BW, Kleihues P. World cancer report. 1th ed. Lyon IARC Press 2003:104-108
- 2 Ma Y, Yuan J, Huang M, Jove R, Cress WD. Regulation of the cyclin D3 promoter by E2F1. *J Biol Chem* 2003;278:16770-16776
- 3 Kahl CR, Means AR. Regulation of cyclin D1/CDK4 complexes by calcium/calmodulin-dependent protein kinase I. *J Biol Chem* 2004;279:15411-15419
- 4 Tetsu O, McCormick F. β -catenin regulates expression of cyclinD1 in colon carcinoma cells. *Nature* 1999;398:422-426
- 5 Matsui T, Kinoshita T, Hirano T, Yokota T, Miyajima A. STAT3 down-regulates the expression of cyclin D during liver development. *J Biol Chem* 2002;277:36167-36173
- 6 Keenan SM, Lents NH, Baldassare JJ. Expression of cyclin E renders cyclin D-CDK4 dispensable for inactivation of the

- retinoblastoma tumor suppressor protein, activation of E2F, and G1-S phase progression. *J Biol Chem* 2004;279:5387-5396
- 7 Matsumoto Y, Maller JL. A centrosomal localization signal in cyclin E required for cdk2-independent S phase entry. *Science* 2004;306:885-888
- 8 Ekholm-Reed S, Mendez J, Tedesco D, Zetterberg A, Stillman B, Reed SI. Deregulation of cyclin E in human cells interferes with prereplication complex assembly. *J Cell Biol* 2004;165:789-800
- 9 Deeds L, Teodorescu S, Chu M, Yu Q, Chen CY. A p53-independent G1 cell cycle checkpoint induced by the suppression of protein kinase C alpha and theta isoforms. *J Biol Chem* 2003;278:39782-39793
- 10 Rodier G, Montagnoli A, Di Marcotullio L, Coulombe P, Draetta GF, Pagano M, Meloche S. p27 cytoplasmic localization is regulated by phosphorylation on Ser10 and is not a prerequisite for its proteolysis. *EMBO J* 2001;20:6672-6682
- 11 Tomoda K, Kubota Y, Kato J. Degradation of the cyclin-dependent-kinase inhibitor p27kip1 is instigated by jab1. *Nature* 1999;398:160-165
- 12 Porter LA, Kong-Beltran M, Donoghue DJ. Spy1 interacts with p27Kip1 to allow G1/S progression. *Mol Biol Cell* 2003;14:3664-3674
- 13 Russo AA, Tong L, Lee JO, Jeffrev PD, Pavletich NP. Structural basis for inhibition of the cyclin-dependent kinase Cdk6 by the tumour suppressor p16INK4a. *Nature* 1998;395:237-243
- 14 Guan KL, Jenkins CW, Li Y, Nichols MA, Wu X, O'Keefe CL, Matera AG, Xiong Y. Growth suppression by p18, a p16INK4/MTS1-and p14INK4B/MTS2-related CDK6 inhibitor, correlates with wild-type pRb function. *Genes Dev* 1994;8:2939-2952
- 15 Farkas T, Hansen K, Holm K, Lukas J, Bartek J. Distinct phosphorylation event regulation p130-and p107-mediated repression of E2F-4. *J Biol Chem* 2002;277:26741-26752
- 16 Lane D. Anthony dipple carcinogenesis award. P53 from pathway to therapy. *Carcinogenesis* 2004;25:1077-1081
- 17 Versteeg I, Medjkane S, Rouillard D, Delattre O. A key role of the hSNF5/INI1 tumor suppressor in the control of the G1-S transition of the cell cycle. *oncogene* 2002;21:6403-6412
- 18 Jaime M, Pujol MJ, Serratos J, Pantoja C, Canela N, Casanovas O, Serrano M, Agell N, Bachs O. The p21cip1 protein, a cyclin inhibitor, regulates the levels and the intracellular localization of cdc25A in mice regenerating livers. *Hepatology* 2002;35:1063-1071
- 19 Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature* 2004;432:316-322
- 20 Mamidipudi V, Zhang J, Lee KC, Cartwright CA. RACK1 Regulates G1/S progression by Suppressing src kinase activity. *Mol Cell Biol* 2004;24:6788-6798
- 21 Yew PR. Ubiquitin-mediated proteolysis of vertebrate G1-and S-phase regulators. *J Cell Physiol* 2001;187:1-10
- 22 Kimura T, Gotoh M, Nakamura Y, Arakawa H. hCDC4b, a regulator of cyclinE, as a direct transcriptional target of p53. *Cancer Sci* 2003;94:431-436
- 23 Mamillapalli R, Gavrilova N, Mihaylova VT, Tsvetkov LM, Wu H, Zhang H, Sun H. PTEN regulates the ubiquitin-dependent degradation of the CDK inhibitor p27 (KIP1) through the ubiquitin E3 ligase SCF (SKP2). *Curr Biol* 2001;11:263-267
- 24 Chiariello M, Gomez E, Gutkind JS. Regulation of cyclin-dependent kinase (Cdk) 2 Thr-160 phosphorylation and activity by mitogen-activated protein kinase in late G1 phase. *Biochem J* 2000;349:869-876
- 25 Jirmanova L, Afanassieff M, Gobert-Gosse S, Mavattier P. Differential contributions of ERK and PI3-kinase to the regulation of cyclin D1 expression and to the control of the G1/S transition in mouse embryonic stem cells. *Oncogene* 2002;21:5515-5528

编辑 王谨晖 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 •

《世界胃肠病学杂志(英文版)》第二次荣获 我国期刊界的最高政府奖项—国家期刊奖百种重点期刊

本刊讯 由中华人民共和国新闻出版总署举办的第三届国家期刊奖评选结果已经揭晓, 由世界胃肠病学杂志社出版的《世界胃肠病学杂志(英文版)》荣获第二届国家期刊奖百种重点期刊之后, 第二次获得此项殊荣。

第三届国家期刊奖颁奖大会于2005-02-28在北京举行。中共中央宣传部、国家新闻出版总署和国家科技部有关方面负责同志出席了颁奖大会。新闻出版总署署长暨第三届国家期刊奖评委会主任石宗源同志在颁奖大会上做了“坚持正确导向, 促进期刊繁荣”的重要讲话。国家期刊奖是经中共中央宣传部批准, 由国家新闻出版总署于1999年开始主办的我国期刊界的最高政府奖项, 每两年评选一次, 至今已举办了三届。

第三届国家期刊奖评选活动于2004-08开始, 所有参评期刊经过评选工作办公室的参评资格、学术质量、出版规范、编校质量和广告内容审查后, 由专家组和评选工作委员会进行了认真、严格的评选, 于2004-12-21产生初评入围期刊名单, 并在《中国新闻出版报》等新闻媒体上进行了为期一个月的公示, 接受全社会的监督, 最终从推荐参评的976种期刊中评出获本届国家期刊奖百种重点期刊科技类期刊100种。

获第三届国家期刊奖百种重点期刊的期刊是我国9000余种期刊的优秀代表, 反映了我国期刊业近年来坚持正确舆论导向、促进期刊事业繁荣发展所取得的最新成果。(世界胃肠病学杂志社 2005-03-10)