

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2012.05.004

RNA 干扰 *Rac1* 基因表达对结直肠癌 LoVo 细胞骨架和细胞周期的影响

赵世义¹, 徐胜平², 李桂云¹, 李晓东¹, 栾祖鹏¹, 黎晓鹏¹ (1. 济南市第三人民医院 肿瘤科, 山东 济南 250101; 2. 济南市疾病预防控制中心 免疫预防所, 山东 济南 250001)

[摘要] **目的:**观察 *Rac1* 蛋白在结直肠癌细胞中的表达,并分析其与结直肠癌 LoVo 细胞骨架、细胞周期和细胞凋亡的相关性。**方法:**Western blotting 测定 5 种结直肠癌细胞株(LoVo, SW480, SW620, SW1116, HT29)中 *Rac1* 蛋白的表达;*Rac1*-shRNA 质粒转染 LoVo 细胞后,激光共聚焦显微镜观察 LoVo 细胞骨架的变化,流式细胞仪检测细胞周期和细胞凋亡的变化。**结果:**5 种结直肠癌细胞株中均有 *Rac1* 蛋白的高表达。*Rac1* 基因沉默后,LoVo 细胞中交联状态的 F-actin 网明显减少且紊乱, G₀/G₁ 期细胞比例较对照组显著增加[(74.63 ± 4.40)% vs (56.46 ± 3.09)% , *P* < 0.05], 而 S 期细胞比例较对照组显著减少[(12.87 ± 1.77)% vs (29.66 ± 1.92)% , *P* < 0.05]; *Rac1*-shRNA 转染组 LoVo 细胞凋亡率较对照组显著增加[(25.31 ± 2.05)% vs (9.38 ± 1.16)% , *P* < 0.05]。**结论:**RNA 沉默 *Rac1* 基因的表达影响了 LoVo 细胞骨架的形成和细胞周期,为以 *Rac1* 为靶点治疗结直肠癌提供了实验依据。

[关键词] 结直肠癌; RNA 干扰; *Rac1* 基因; 细胞骨架; 细胞周期; 凋亡

[中图分类号] R735.3; R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2012)05-0486-05

Silencing *Rac1* gene expression via RNA interference affects cytoskeleton and cell cycle of colorectal cancer LoVo cells

ZHAO Shi-yi¹, XU Sheng-ping², LI Gui-yun¹, LI Xiao-dong¹, LUAN Zu-peng¹, LI Xiao-juan¹ (1. Department of Oncology, Third People's Hospital of Ji'nan, Ji'nan 250101, Shandong, China; 2. Ji'nan Municipal Center for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250001, Shandong, China)

[Abstract] **Objective:**To detect the expression of *Rac1* protein in colorectal cancer cells and to observe its correlation with cytoskeleton, cell cycle and apoptosis of colorectal cancer LoVo cells. **Methods:** The expression of *Rac1* protein was detected by Western blotting in five colorectal cancer cell lines. The cytoskeleton changes were observed by confocal microscopy in LoVo cells transfected with *Rac1*-shRNA. The cell cycle and apoptosis were observed by flow cytometry in LoVo cells transfected with *Rac1*-shRNA. **Results:** *Rac1* protein was highly expressed in five colorectal cancer cells. The cross-linked F-actin network was significantly reduced and disordered in LoVo cells transfected with *Rac1*-shRNA. The cell number in G₀/G₁ phase was significantly increased in *Rac1*-shRNA group compared with the control group ([74.63 ± 4.40]% vs [56.46 ± 3.09]% , *P* < 0.05), whereas it was reduced in S phase ([12.87 ± 1.77]% vs [29.66 ± 1.92]% , *P* < 0.05) and the apoptosis rate of LoVo cells was significantly increased in *Rac1*-shRNA group compared with the control group ([25.31 ± 2.05]% vs [9.38 ± 1.16]% , *P* < 0.05). **Conclusion:** Silencing *Rac1* expression mediated by RNA interference affects the formation of cytoskeleton and the cell cycle of LoVo cells, which provides clinical evidence for *Rac1*-targeted treatment of colorectal cancer.

[Key words] colorectal cancer; RNA interference; *Rac1* gene; cytoskeleton; cell cycle; apoptosis

[Chin J Cancer Biother, 2012, 19(5): 486-490]

[基金项目] 济南市科技局基金资助项目(No. 2007-153); 济南市卫生局基金资助项目(No. 2008-089)。Project supported by the Science and Technology Foundation of Ji'nan Science and Technology Bureau (No. 2007-153), and the Science and Technology Foundation of Ji'nan Health Bureau (No. 2008-089)

[作者简介] 赵世义(1965 -), 男, 山东济南人, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 主要从事消化道肿瘤的研究。E-mail: syzhaosy@163.com

[通信作者] 赵世义(ZHAO Shi-yi, corresponding author), E-mail: syzhaosy@163.com

[网络出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1725.R.20120926.0851.007.html>

细胞骨架是指真核细胞质中蛋白质的纤维网架体系,对于维持细胞形态、细胞运动、细胞内物质运输、染色体分离、细胞分裂起着重要作用^[1]。肿瘤的发生、进展与细胞周期和细胞凋亡调节失控有关。细胞迁移和细胞周期进程都要经过许多相同的信号转导通路调节,信号通路转导过程中,细胞骨架和细胞周期在信号分子的调控下,精确调节着细胞迁移和细胞增殖^[2-3]。*Rac1* (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, *Rac1*)属于 Rho (Rho belongs to the Ras super family of low molecular weight GTPases)蛋白小 GTP 酶家族的一员,它通过控制细胞骨架蛋白的重组,调节细胞迁移和细胞周期进程^[4]。Murga 等^[5]报道了 *Rac1* 基因在调节造血细胞和小脑颗粒细胞中的凋亡作用,而 *Rac1* 与结直肠癌细胞迁移和细胞周期的关系,目前研究报道甚少。本研究采用 RNA 干扰的方法,沉默结直肠癌 LoVo 细胞中 *Rac1* 基因的表达,观察 *Rac1* 基因对 LoVo 细胞骨架和细胞周期的影响,希望能够探索到抑制 LoVo 细胞侵袭、转移和增殖的新靶点。

1 材料与方法

1.1 细胞株及主要试剂

人结直肠癌 LoVo、SW480、SW620、SW1116、HT29 细胞为南方医科大学南方医院消化病研究所惠赠。*Rac1* 一抗购自美国 Upstate 公司, PVDF 膜和化学发光液购自 Pierce 公司, LipofectaminTM2000 购自 Invitrogen 公司。DNAase I 酶购自上海生物工程有限公司。表达质粒 pGPU6/GFP/Neo-*Rac1* (*Rac1*-shRNA)及对照质粒 pGPU6/GFP/Neo-control 购自上海吉玛生物有限公司。*Rac1* 靶序列为 5'-TGACAATTATTCTGCCAATGT-3'。FITC-Phalloidin 由南方医科大学分析测试中心马晓东老师惠赠。碘化丙啶(propidium iodide, PI)溶液:将 PI 1 mg 溶于 PBS 10 ml(pH 7.4)中,含 RNA 酶 100 g/ml,棕色瓶 4 ℃ 保存。Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒购自广州杰特伟生物科技有限公司。流式细胞仪购自美国 BD 公司。

1.2 细胞培养及总蛋白的提取

结直肠癌细胞株 LoVo、SW480、SW620、SW1116、HT29 采用含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基,置 37 ℃、5% CO₂ 培养箱内培养。待细胞长至状态良好、铺满瓶壁后,分别提取其总蛋白,并用紫外分光光度计分别测定其蛋白含量。

1.3 Western blotting 测定 *Rac1* 蛋白含量

配制 12% SDS-PAGE 分离胶和 5% SDS-PAGE

积层胶,取 20 μg 蛋白质样品,加样、电泳,积层胶恒压 70 V,分离胶恒压 100 V。拆卸凝胶夹层,根据蛋白质 Marker 所指示的条带位置,切下目的条带,然后转膜,直至相应的 Marker 转移至 PVDF 膜上。取出 PVDF 膜,甲醇处理后放入装有封闭液的平皿中,室温孵育 2 h,倒去封闭液,加入鼠抗人 *Rac1* 单克隆抗体和鼠抗人 β-actin 单克隆抗体,4 ℃ 孵育过夜, TBST 洗膜 3 次,加入 HRP 标记的抗鼠二抗,室温孵育 1 h, TBST 洗膜 3 次。膜稍滴干后加入化学发光试剂,孵育 1 min,迅速用保鲜膜包好后,置于暗盒内与 Kodak X 线胶片贴在一起曝光。X 线胶片经显影、定影后扫描记录。

1.4 *Rac1*-shRNA 质粒转染 LoVo 细胞

转染前 1 d 将 LoVo 细胞接种至 12 孔培养板中, 1×10^5 /孔,使细胞达到 80% ~ 90% 汇合,转染时采用 Opti-MEM 培养基 400 μl 换去完全培养基。分别用 50 μl 的 Opti-MEM 稀释 2 μg 质粒 DNA 和 5 μl LipofectamineTM2000,室温孵育 5 min,将 50 μl 的 LipofectamineTM2000 混合物加入质粒 DNA 中,总体积为 100 μl,轻轻混匀,室温孵育 20 min。将 100 μl 的 DNA-LipofectamineTM2000 加于 12 孔板中,轻轻混匀,培养 6 ~ 8 h 后更换完全培养基,37 ℃ 继续培养 2 ~ 3 d 用于后续实验。细胞转染率(%) = 荧光蛋白表达细胞数/总细胞数 × 100%。

1.5 激光共聚焦显微镜观察 LoVo 细胞骨架和细胞膜伪足形成

在 Petri 培养皿上常规培养结直肠癌 LoVo 细胞,并进行 *Rac1*-shRNA 和 Control 载体质粒的转染。转染 24 h 后开始观察,LoVo 细胞用 PBS 冲洗 3 遍,4% 的多聚甲醛室温下固定 10 min, PBS 再冲洗 3 遍,0.5% Triton X-100 透膜 5 min,用 FITC 标记的鬼笔环肽抗体室温下孵育 30 min;用激光共聚焦显微镜分别观察细胞骨架和细胞膜伪足的形成。

1.6 流式细胞术检测 LoVo 细胞周期和细胞凋亡

待测 LoVo 细胞分为两组,*Rac1*-shRNA 组和空质粒对照组,每组设 3 个复孔。经过上述转染处理的 LoVo 细胞,用 0.25% 胰蛋白酶消化处理,低速离心 $1\ 000 \times g$, 5 min, PBS 洗涤 3 遍,80% 的甲醇重悬细胞,放置 4 ℃、12 h; PBS 再洗 3 遍,0.5 ml PBS 重悬细胞,加 1 ml PI(50 g/ml), 37 ℃ 暗处孵育 30 min,用流式细胞仪检测细胞周期。上述转染处理的 LoVo 细胞,用 Annexin V-FITC 和 PI 凋亡检测试剂处理后在流式细胞仪上测定细胞凋亡率。

1.7 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表

示,两组均数比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Rac1 蛋白在 5 种结直肠癌细胞株中的表达

Western blotting 检测 Rac1 蛋白表达的结果显示,在 5 种结直肠癌细胞株(LoVo、SW480、SW620、SW1116、HT29)中均有 Rac1 的高表达

(图 1A)。转染 Rac1-shRNA 质粒后的 LoVo 细胞,与对照组相比,Rac1 蛋白几乎不表达(图 1B),说明 *Rac1* 基因已被成功沉默。瞬时转染 Rac1-shRNA 质粒的 LoVo 细胞在荧光显微镜下观察,可以看到转染的 LoVo 细胞有少数表达绿色荧光蛋白(图 1C、D),说明转染成功,经计算细胞转染率为 72%。

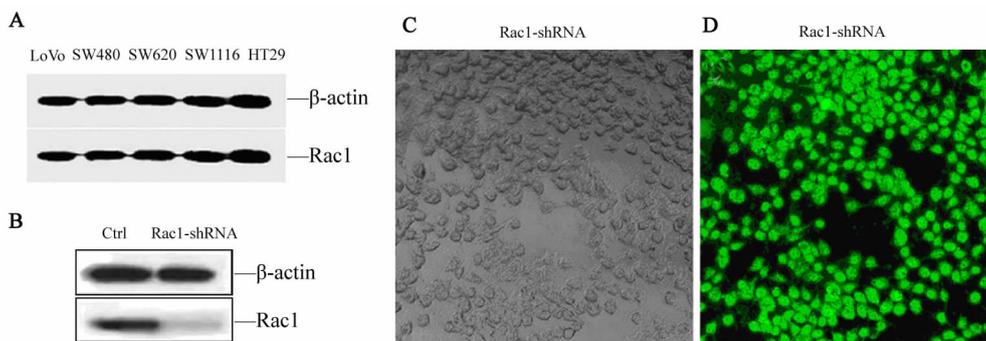


图 1 Rac1 蛋白在 5 种结直肠癌细胞株中的表达

Fig. 1 Expression of Rac1 protein in 5 colorectal cancer cell lines

A: Rac1 protein expression in 5 colorectal cancer cell lines; B: Expression of Rac1 protein in LoVo cells transfected with Rac1-shRNA; C: Light microscope ($\times 250$); D: Fluorescence microscope ($\times 250$)

2.2 沉默 *Rac1* 基因后 LoVo 细胞骨架和细胞膜伪足的变化

LoVo 细胞转染 Rac1-shRNA 质粒 48 h 后,观察细胞骨架和细胞膜伪足的变化,转染组与对照组相比,细胞交联的 F-actin 网的形成明显减少且紊乱(图 2A、B);另外,LoVo 细胞的细胞膜伪足亦明显减少甚至消失(图 2C、D)。

2.3 *Rac1* 基因沉默对 LoVo 细胞凋亡及细胞周期的影响

Rac1-shRNA 质粒转染 LoVo 细胞后,经流式细胞仪检测显示,细胞周期受阻于 G_0/G_1 期, G_0/G_1 期细胞所占比例较对照组明显增加[(74.63 ± 4.40)% vs (56.46 ± 3.09)%, $P < 0.05$],S 期所占细胞比例明显减少[(12.87 ± 1.77)% vs (29.66 ± 1.92)%, $P < 0.05$](图 3,表 1)。转染 Rac1-shRNA 质粒组和对照组 LoVo 细胞,经 AnnexinV-FITC 和 PI 染色,测定凋亡细胞百分数。结果(图 4)可见,Rac1-shRNA 组 LoVo 细胞的凋亡率较对照组明显增加[(25.31 ± 2.05)% vs (9.38 ± 1.16)%, $P < 0.05$]。结果说明,LoVo 细胞转染 Rac1-shRNA 质粒后,细胞周期阻滞于 G_0/G_1 期,凋亡细胞数量明显增加。

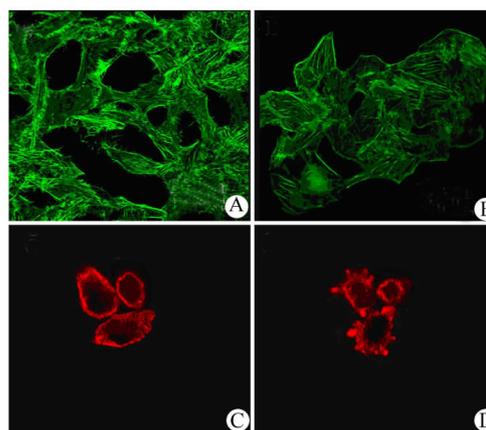


图 2 沉默 *Rac1* 基因后

LoVo 细胞骨架和细胞膜伪足的变化($\times 450$)

Fig. 2 Changes of cytoskeleton and pseudopods of cell membrane in LoVo cells after *Rac1* gene silence($\times 450$)

A, C: The F-actin network disorder and pseudopodia formation reduced in LoVo cells transfected with Rac1-shRNA; B, D: Normal F-actin network and pseudopodia formation in control LoVo cells

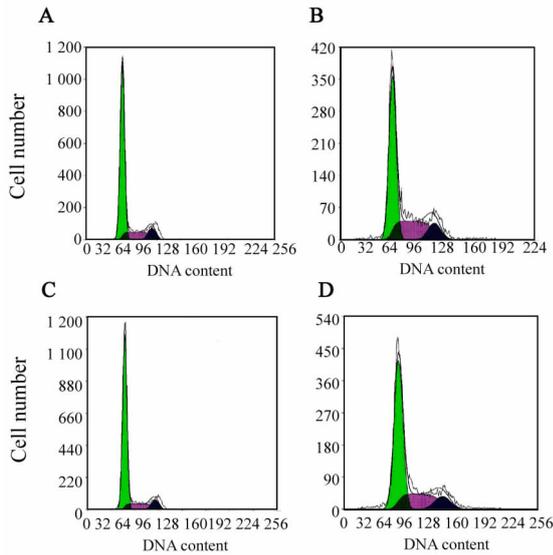


图3 *Rac1* 基因沉默对 LoVo 细胞周期变化的影响

Fig. 3 Cell cycle affected by silencing *Rac1* gene expression in LoVo cells

- A: 48 h after transfected with *Rac1*-shRNA;
- B: 48 h after transfected with control shRNA
- C: 72 h after transfected with *Rac1*-shRNA;
- D: 72 h after transfected with control shRNA

表1 *Rac1* 基因沉默后 LoVo 细胞周期变化($\bar{x} \pm s, \%$)

Tab. 1 Cell cycle affected by silencing *Rac1* gene expression in LoVo cells($\bar{x} \pm s, \%$)

Cell cycle	Control	<i>Rac1</i> -shRNA	<i>t</i>
G ₀ /G ₁	56.46 ± 3.09	74.63 ± 4.40*	5.84
S	29.66 ± 1.92	12.87 ± 1.77*	9.69
G ₂ /M	12.37 ± 2.49	11.33 ± 3.68	0.87

* *P* < 0.05 vs control group

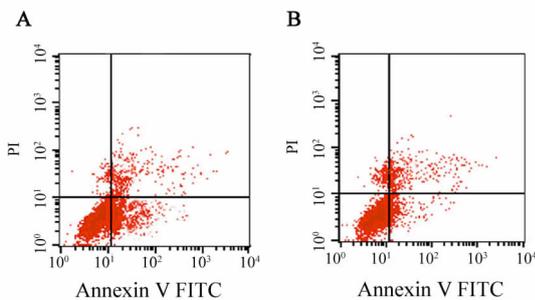


图4 *Rac1* 基因沉默对 LoVo 细胞凋亡的影响

Fig. 4 Apoptosis affected by silencing *Rac1* gene expression in LoVo cells

- A: *Rac1*-shRNA; B: Control

3 讨论

细胞增殖、分化和死亡维持平衡和保持稳态是正常机体组织发育所必须的,而其平衡紊乱会导致肿瘤的发生^[6]。Rho 蛋白属于 Ras 超家族小分子量单体结合蛋白,具有 GTP 酶活性。该家族包括 Rho、*Rac1*、*Cdc42*,其中 *Rac1* 一方面通过调节细胞骨架的重组,影响肿瘤细胞的侵袭和转移;另一方面 *Rac1* 也参与了细胞周期进程和细胞凋亡的调节^[7-8]。本研究显示,5 种人结直肠癌细胞株中,均有 *Rac1* 蛋白的高表达,这说明 *Rac1* 蛋白和人结直肠癌细胞株有着密切的关系。该结果与 Zhao 等^[9]在人结直肠癌的蜡块组织和新鲜组织中检测 *Rac1* 蛋白呈现高表达的研究结果相一致,推测 *Rac1* 蛋白在结直肠癌的病理演变过程中可能起着正相作用。

肿瘤生长有赖于肿瘤细胞的生长和增殖,而肿瘤侵袭则主要依赖于细胞的迁移^[10]。细胞骨架系统是细胞质内的一种纤维状蛋白基质,包括微管、微丝、中间纤维,细胞骨架参与细胞运动、细胞增殖、细胞内物质运输以及跨膜信息传递等多种功能^[11]。完整的细胞骨架是细胞内源性信使协调作用的基础,而微丝则参与介导细胞变形及运动等重要生理活动的蛋白。F-actin 是微丝的主要成分,参与细胞形态维持、细胞正常结构等多种功能,其结构重排及聚合和解聚的变化,在一定程度上反映了细胞的功能状况,细胞骨架的改变也是细胞凋亡的一个重要标志^[12-13]。实验观察到,RNA 干扰沉默 *Rac1* 基因后,抑制了结直肠癌 LoVo 细胞交联的 F-actin 网的形成,同时抑制了膜皱褶和板状伪足的形成。可以推测,细胞骨架的变化,会影响细胞侵袭移动的能力。实验还发现,*Rac1*-shRNA 质粒转染后,LoVo 细胞 *Rac1* 蛋白明显降低,这说明 *Rac1* 基因已被成功沉默。而在转染质粒对照组,LoVo 细胞仍有细胞膜皱褶和板状伪足的正常形成,LoVo 细胞仍有 *Rac1* 蛋白的高表达,更进一步说明了 *Rac1* 与细胞伪足形成和细胞移动的关系。

正常细胞向肿瘤细胞的转化可能与细胞分裂调节失控和抗细胞凋亡能力的增加密切相关^[14]。*Rac1* 的激活增加了细胞分裂的能力,同时 *Rac1* 在抗细胞凋亡中的作用也受到了关注^[15]。Radisky 等^[16]报道了持续活化 Q61L *Rac1* 能使小鼠成纤维细胞恶变;在休眠的 Swiss 3T3 细胞导入活性的 *Rac1b* 突变体能够加速 G₁/S 期的细胞进程和增加 DNA 合成,而抑制性 *Rac1b* 突变体可以抑制细胞周

期进程^[17-18]。本研究发现,用 RNA 干扰沉默 *Rac1* 基因明显抑制了结直肠癌 LoVo 细胞的 G₀/G₁ 期的细胞进程, *Rac1*-shRNA 质粒组 G₀/G₁ 期的细胞比例增加到(74. 63 ± 4. 40)%, 而 S 期细胞比例降低到(12. 87 ± 1. 77)%, 与对照组相比差异有统计学意义。同时还检测到 *Rac1*-shRNA 质粒转染后的 LoVo 细胞 *Rac1* 蛋白表达明显降低, 这说明 *Rac1* 基因已被成功沉默。

活性 *Rac1* 是细胞活性氧产生的诱导剂, 细胞内升高的活性氧可以引起细胞 DNA 损伤和增加基因组的不稳定性^[6, 19]。另外, Cho 等^[20]报道了 *Rac1* 在抗凋亡信号转导中的作用。本研究发现, *Rac1*-shRNA 质粒转染 LoVo 细胞后, 细胞凋亡率明显升高。说明用 RNA 干扰方法将 *Rac1* 基因沉默后, 可以增加 LoVo 细胞的凋亡。据此推测, *Rac1* 蛋白在人结直肠癌组织和结直肠癌细胞株中均有高表达, RNA 干扰沉默 *Rac1* 基因后, LoVo 细胞受阻于 G₀/G₁ 期, 同时 LoVo 细胞凋亡率明显增加; RNA 干扰将 *Rac1* 基因沉默后, 影响了结直肠癌 LoVo 细胞膜伪足的形成、延长 LoVo 细胞的细胞周期进程和增加 LoVo 细胞的细胞凋亡率, 这一实验结果为今后针对 *Rac1* 基因治疗结直肠癌提供了实验依据。

[参 考 文 献]

- [1] David M, Petit D, Bertoglio J. Cell cycle regulation of Rho signaling pathways [J]. Cell Cycle, 2012, 11(16): 1-8.
- [2] Minard ME, Ellis LM, Gallick GE. Tiam1 regulates cell adhesion, migration and apoptosis in colon tumor cells [J]. Clin Exp Metastasis, 2006, 23(5/6): 301-313.
- [3] Matos P, Jordan P. Increased Rac1b expression sustains colorectal tumor cell survival [J]. Mol Cancer Res, 2008, 6(7): 1178-1184.
- [4] Miller AL, Bement WM. Regulation of cytokinesis by Rho GTPase flux [J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(1): 71-77.
- [5] Murga C, Zohar M, Teramoto H, et al. Rac1 and RhoG promote cell survival by the activation of PI3K and Akt, independently of their ability to stimulate JNK and NF-kappaB [J]. Oncogene, 2002, 21(2): 207-216.
- [6] Soreide K, Buter TC, Janssen EA, et al. Cell-cycle and apoptosis regulators (p16INK4A, p21CIP1, beta-catenin, survivin, and hTERT) and morphometry-defined MPECs predict metachronous cancer development in colorectal adenoma patients [J]. Cell Oncol, 2007, 29(4): 301-313.
- [7] Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ. The Ras superfamily at a glance [J]. J Cell Sci, 2005, 118(pt 5): 843-846.
- [8] Bohnert KA, Gould KL. On the cutting edge: Posttranslational modifications in cytokinesis [J]. Trends Cell Biol, 2011, 21(5): 283-292.
- [9] Zhao SY, Sun Y, Lai ZS, et al. Inhibition of migration and invasion of colorectal cancer cells via deletion of Rac1 with RNA interference [J]. Mol Cell Biochem, 2009, 322(1/2): 179-184.
- [10] Lee SH, Kunz J, Lin SH, et al. 16-kDa prolactin inhibits endothelial cell migration by down-regulating the Ras-Tiam1-Rac1-Pak1 signaling pathway [J]. Cancer Res, 2007, 67(22): 11045-11053.
- [11] Li A, Ma Y, Yu X, et al. Rac1 drives melanoblast organization during mouse development by orchestrating pseudopod-driven motility and cell-cycle progression [J]. Dev Cell, 2011, 21(4): 722-734.
- [12] Maddala R, Chauhan BK, Walker C, et al. Rac1 GTPase-deficient mouse lens exhibits defects in shape, suture formation, fiber cell migration and survival [J]. Dev Biol, 2011, 360(1): 30-43.
- [13] Somanath PR, Byzova TV. 14-3-3beta-Rac1-p21 activated kinase signaling regulates Akt1-mediated cytoskeletal organization, lamellipodia formation and fibronectin matrix assembly [J]. J Cell Physiol, 2009, 218(2): 394-404.
- [14] 高广勋, 陈协群, 张永清, 等. *Rac1* 在 HL-60 细胞中的表达及其对细胞周期和凋亡的影响 [J]. 中华实验血液学杂志, 2006, 14(1): 11-14.
- [15] Malliri A, Van Der kammen RA, Clark K, et al. Mice deficient in the Rac activator Tiam1 are resistant to Ras-induced skin tumors [J]. Nature, 2002, 417(6891): 867-871.
- [16] Radisky DC, Levy DD, Littlepage LE, et al. Rac1b and reactive oxygen species mediate MMP-3-induced EMT and genomic instability [J]. Nature, 2005, 436(7047): 123-127.
- [17] Jin S, Ray RM, Johnson LR. Rac1 mediates intestinal epithelial cell apoptosis via JNK [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 291(6): 1137-1147.
- [18] Yu J, Eto M, Akishita M, et al. A selective estrogen receptor modulator inhibits TNF-alpha-induced apoptosis by activating ERK1/2 signaling pathway in vascular endothelial cells [J]. Vascu Pharmacol, 2009, 51(1): 21-28.
- [19] Yoshida T, Zhang Y, Rivera Rosado LA, et al. Blockade of Rac1 activity induces G1 cell cycle arrest or apoptosis in breast cancer cells through downregulation of cyclin D1, survivin, and X-linked inhibitor of apoptosis protein [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(6): 1657-1668.
- [20] Cho HJ, Jeong HG, Lee JS, et al. Oncogenic H-Ras enhances DNA repair through the Ras/phosphatidylinositol 3-kinase/Rac1 pathway in NIH3T3 cells [J]. J Biol Chem, 2002, 277(22): 19358-19366.

[收稿日期] 2012-05-18

[修回日期] 2012-07-12

[本文编辑] 韩丹, 周玲琳