

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2015.02.024

## TG2 在宫颈癌及卵巢癌中的作用

### The role of transglutaminase 2 in cervical cancer and ovarian cancer

刘迎春 综述;孙晓红 审阅(南华大学附属南华医院 妇产科,湖南 衡阳 421000)

**[摘要]** 2型转谷氨酰胺酶(transglutaminase 2, TG2)是转谷氨酰胺酶家族成员之一,其作为一种多功能酶可通过激活多条信号通路(如PI3K/AKT途径、NF- $\kappa$ B途径、mTOR途径、RAS/MAPK途径等)调控肿瘤(如胰腺癌、肠癌、肝癌等)发生、发展、侵袭及耐药,在妇科肿瘤尤其是宫颈癌及卵巢癌的病理生理进程中可能也扮演了重要的角色,但具体机制尚不清楚。故本文通过对TG2结构和分布、活性调控以及当前关于TG2在宫颈癌和卵巢癌的研究进展进行综述,为宫颈癌及卵巢癌的治疗提供一些新的思路。

**[关键词]** 宫颈癌;卵巢癌;2型转谷氨酰胺酶

**[中图分类号]** R737.3; R730.54

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2015)02-0272-04

2型转谷氨酰胺酶(transglutaminase 2, TG2)是最常见的转谷氨酰胺酶家族成员之一。研究<sup>[1-2]</sup>发现, TG2作为一种多功能酶,通过参与黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)及核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B)等途径调控肿瘤细胞自噬和凋亡,影响肿瘤的生长及存活。同时,其也通过与细胞外基质相互作用产生黏附效应,介导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)从而影响肿瘤的侵袭和转移<sup>[3]</sup>。

宫颈癌及卵巢癌是妇科最常见的两种恶性肿瘤。目前,其治疗以手术结合放化疗为主,但对晚期患者疗效欠佳。因此,积极探索宫颈癌及卵巢癌的发病机制,开发新药物及方法具有重要意义。研究<sup>[4-6]</sup>显示, TG2在宫颈癌及卵巢癌发生、发展进程中扮演着重要的角色,抑制宫颈癌及卵巢癌细胞TG2的表达可以明显增强癌细胞对化疗药物的敏感性,表明TG2可能是抑制宫颈癌及卵巢癌细胞生长的潜在靶点。

### 1 TG2 的结构及细胞定位

TG2基因定位于20号染色体q12上,由于转录时剪接的差异,可产生两种亚型的mRNA和蛋白:13个外显子685个氨基酸(相对分子质量77 000)和10个外显子548个氨基酸(相对分子质量61 700)<sup>[7]</sup>。TG2是一种单体蛋白,其结构上高度保守,主要由四部分组成:N-末端 $\beta$ 三明治结构(1~139氨基酸残基的区域), $\alpha/\beta$ 催化核心区域

(140~454氨基酸残基区域),2个C-末端筒状结构域(一个在479~585氨基酸残基区域、另一个在586~687氨基酸残基区域)。由于所处环境的差异TG2会产生两种不同的结构,并拥有不同的功能<sup>[8]</sup>。

TG2广泛存在于人体各个组织和器官的细胞质中,在胞核、胞膜及线粒体内也有少量存在,其通过与Rb、P53、组蛋白、整合蛋白等相互结合来调节细胞的功能,并可通过分泌到细胞外调节细胞基质的形成,影响细胞之间的相互作用<sup>[9-11]</sup>。

### 2 TG2 的表达及活性调控

TG2广泛表达于哺乳动物的组织中,但其常常作为一种应激相关蛋白在生理及病理性刺激的条件表达上调,参与细胞功能的调控。TG2表达受多种因素影响,如视黄酸(retinoic acid, RA)、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1、蛋白激酶C $\delta$ (protein kinase  $\delta$ , PKC $\delta$ )水平和DNA甲基化等<sup>[12-13]</sup>。RA作为TG2的诱导因子,关于其机制的研究较为透彻,RA可以通过与视黄酸受体(retinoic acid receptors, RAR)和视黄酸X受体(retinoid x receptor, RXR)两个核受体结合形成RAR/RXR异源二聚体或RXR/RXR同源二聚体,进而与启动子区的特定结合位点相作用而激活TG2基因的转录<sup>[14-15]</sup>。TG2基因的分析结果也支持这个观点<sup>[16]</sup>。而IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$ 1等调

**[作者简介]** 刘迎春(1986-),女,湖南省宁乡人,硕士生,主要从事妇科肿瘤方面的研究, E-mail: 21277845@qq.com

**[通信作者]** 孙晓红(Sun Xiaohong, corresponding author), E-mail: csxhtt@sina.com.

控 TG2 表达的机制尚不清楚,可能与 NF- $\kappa$ B 激活有关。

TG2 激活是调节细胞功能的基础,其活性受到多种因素(如 GTP,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ -核苷复合物,多胺)的影响。GTP 和  $\text{Ca}^{2+}$  作为调节 TG2 活性的主要调节因子,可以通过别构调节影响 TG2 活性。在正常生理情况下,细胞内的高水平 GTP 和低  $\text{Ca}^{2+}$  条件可以使 TG2 结构紧凑、催化位点隐藏进而失活<sup>[17]</sup>。通过这种形式,TG2 可以作为一个支架蛋白与其他信号分子相互作用,改变其结构,影响其活性及稳定性。此外, $\text{Mg}^{2+}$  作为 TG2 催化 ATP 和 GTP 的水解反应辅助因子,其与 GTP 结合也会导致 TG2 构象改变,从而抑制 TG2 的蛋白酶活性,但并不影响其 ATPase 酶活性;与之相反, $\text{Mg}^{2+}$  与 ATP 结合造成的 TG2 构象改变却抑制了 GTPase 酶活性,但不影响其蛋白质交联活性<sup>[18-19]</sup>。研究<sup>[20]</sup>显示,NO 作为一种气体信号分子能催化 TG2 半胱氨酸 S-亚硝基化,从而抑制 TG2 的蛋白酶活性。并且在细胞凋亡过程中 TG2 启动子发生了 DNA 甲基化的改变<sup>[21]</sup>。

### 3 TG2 在宫颈癌及卵巢癌中的作用

#### 3.1 TG2 在宫颈癌中作用

3.1.1 TG2 调控宫颈癌细胞的增殖和凋亡 人乳头瘤样病毒(human papilloma virus, HPV)的感染是宫颈癌主要的致病因素<sup>[22]</sup>。E6、E7 早期基因是 HPV 的致癌基因。HPV 通过两个病毒癌蛋白(E6 和 E7)调控 p53 和 pRb 基因的产物的降解,从而影响细胞周期,抑制细胞的凋亡并促使细胞发生癌变<sup>[23]</sup>。因此,抑制 E6、E7 的作用对宫颈癌的防治具有重要的作用。

Jeon 等<sup>[24]</sup>研究显示,TG2 可以与 HPV18 的 E7 蛋白的锌结合域相互作用,导致 E7 蛋白的聚胺化,这种聚胺化作用能抑制 E7 蛋白与 Rb 的结合,从而导致 Rb 灭活减少,进而抑制肿瘤细胞的生长。与 HPV18 不同,在 HPV16 的 E7 蛋白中缺乏谷氨酰胺残基位点,HPV16 的 E7 蛋白不能与 TG2 结合发生聚胺化,因而 Rb 功能受到抑制,促进宫颈癌的增长。而这可能是 HPV16 是高危 HPV 的一个重要原因。此外,与亚精胺相比,精胺更能抑制 E7 的活性,而精胺是调节 TG2 活性的重要因子,其可能通过影响 TG2 调控 E7 的功能<sup>[25]</sup>。另有研究<sup>[26]</sup>指出,TG2 能催化 Rb 的多胺反应,多胺化的 Rb 能够耐受 caspase-7 的分裂,抑制细胞的凋亡。因此, TG2 对抑制宫颈癌发生可能起到重要的作用。

3.1.2 TG2 调控宫颈癌的侵袭及转移 Gupta

等<sup>[29]</sup>检测宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)组织中 TG2、P16 及 NF- $\kappa$ B 表达的情况,分析它们之间的关系发现,TG2 的表达与 p16、NF- $\kappa$ B 表达间并没有直接关系,因此认为 TG2 只是 CIN 的一个生物标记物。无独有偶,Del Nonno 等<sup>[5]</sup>也检测了 CIN 病灶中 TG2 及 p16 的表达,发现 TG2 与 p16 的表达水平呈反比,并且认为 TG2 高表达是 HPV 感染早期表现,这很可能是宿主细胞拮抗 HPV 诱导细胞表型改变的防御形式。

肿瘤抑制素 M 受体(oncostatin M receptor, OSMR)高表达于宫颈癌的进展期,对宫颈癌的迁移和侵袭起重要的作用,近来研究<sup>[27]</sup>发现,OSM-OSMR 可以通过上调 TG2 表达及活化 TG2 促进宫颈癌的发展。TG2 可以与整合蛋白结合,促进细胞之间的粘附,而 Caffarel 等<sup>[28]</sup>发现,在纤连蛋白存在的情况下,TG2 可以与整合蛋白  $\alpha 5 \beta 1$  作用,导致宫颈癌表型改变,促进宫颈癌的发展。这表明 OSM-OSMR 促进宫颈癌的进展是通过 TG2/整合蛋白- $\alpha 5 \beta 1$ /纤连蛋白途径实现的,而 TG2 作为其中的核心调节因子,是宫颈癌进展的重要调控分子。

#### 3.2 TG2 在卵巢癌中的作用

3.2.1 TG2 调控卵巢癌的侵袭及转移 TG2 在卵巢癌的上皮及间质中表达明显上调,而且与炎性腹水相比,癌性腹水中 TG2 明显增高,这表明 TG2 可能参与卵巢癌腹腔扩散。Satpathy 等<sup>[29]</sup>运用卵巢异种移植模型证实了这个观点,他们发现敲除 TG2 后会抑制  $\beta 1$  整合蛋白-纤连蛋白的相互作用,从而减弱肿瘤细胞与腹膜基质结合,减少卵巢癌向腹腔扩散。

Yakubov 等<sup>[30]</sup>对 TG2 在卵巢癌腹腔转移的作用进行更深入的研究,发现胞外 TG2 一方面可以通过结合相关受体,激活非经典 NF- $\kappa$ B 通路(既 IKK $\alpha$ /p100-RelB/p52-RelB 通路),促进 CD44 及抑制 E-钙联素的表达;另一方面,TG2 也可通过加快 IKK $\alpha$  降解,促进 NF- $\kappa$ B 激活,上调锌指 E-盒结合同源异形盒(zinc-finger E-box binding homeobox 1, ZEB1)的表达。TG2 通过这两方面的作用增强癌细胞的 EMT,促进癌细胞的转移和侵袭。此外,Satpathy 等<sup>[31]</sup>发现,TG2 可以促进蛋白磷酸酶 2 $\alpha$ (protein phosphatase 2, PP2A- $\alpha$ )降解,激活环腺苷酸反应元件结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate response element binding protein, CREB),磷酸化 CREB 与基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)启动子区域的 CREB 结合位点,促进其基因的转录,进而影响癌细胞转移。此外,TG2 与纤连蛋白的相互交叉连接,在卵巢癌转移中扮演重要的作用,Condell 等<sup>[32]</sup>研究发

现, TG2 可以增强 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路, 激活  $\beta$ -catenin 转录, 增强细胞之间的粘附, 促进卵巢癌细胞的转移。

**3.2.2 TG2 对卵巢癌生长的影响** TG2 除对卵巢癌的侵袭及转移有调节作用外, 对促进卵巢癌的生长同样具有调节作用, 研究<sup>[32]</sup>显示, TG2 能够调节细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)及 c-Myc 蛋白的表达从而影响细胞增殖。转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ )作为调节肿瘤生长的重要因子, 其在卵巢癌中也具有促进卵巢癌生长、播散的作用。Gao 等<sup>[33]</sup>发现, TGF- $\beta$  可以通过激活 SMAD2/3 及 TAK1 调节 TG2 的表达, 进而激活 NF- $\kappa$ B 信号通路, 调节卵巢癌细胞的 EMT、生长、成瘤等, 促进癌的生长及转移。TG2 与促分裂原活化的蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)途径也有一定的关联。有资料<sup>[34]</sup>显示, MAPK 激活会引起上游调节因子(KRAS 和 BRAF)的结构改变, 这种现象存在于人类的多种肿瘤中, 卵巢肿瘤也不例外。MAPK 途径的激活及 KRAS 或 BRAF 突变在卵巢肿瘤的生长中具有重要的调节作用。KRAS 或 BRAF 突变的卵巢肿瘤大多是低度恶性, 并且对常规化疗不敏感, CI-1040(MEK 选择性抑制剂, MAPK 的一个上游调节因子)可使 KRAS 或 BRAF 突变的卵巢癌细胞中的 MAPK 失活, 下调 TG2 表达, 从而抑制癌细胞生长和促进其凋亡<sup>[6]</sup>。此外, 在前文关于 TG2 功能的描述中提到, TG2 具有调节凋亡相关因子表达的能力。因此, 在 KRAS 或 BRAF 突变的卵巢肿瘤中激活 RAS/RAF/MEK/MAPK 途径上调 TG2 的表达及功能可能是卵巢癌生长的重要机制, 而这还有待进一步研究证实。

## 4 其他

### 4.1 TG2 与子宫内膜癌

Walter 等<sup>[35]</sup>研究发现, TG2 可能与子宫内膜异位症存在一定的联系, 降解基质的酶(如 MMP)和基质交联蛋白的表达失调可能引起 ECM 成分沉积, 这是造成纤维母细胞呈腺周排列的主要原因。对此, 他们进行深入研究<sup>[36]</sup>, 发现在子宫内膜纤维化变性区域以及发生子宫内膜异位症的致密区域 MMP2 及 TG2 均高表达, 在腺周纤维化严重的区域 TG2 也存在高表达, 这表明在子宫内膜纤维化区域 ECM 自身稳定发生改变时, MMP2 与 TG2 发挥了重要的调节作用, 但是具体的机制尚未明确。

### 4.2 TG2 与绒毛膜癌

完全性葡萄胎的细胞和合体滋养层中均有 TG2

表达, 而中间滋养层细胞出现异形 TG2 表达, 但大部分是阴性细胞。在绒毛膜癌也出现异形 TG2 表达, 而大部分为阳性细胞<sup>[37]</sup>。目前 TG2 在绒毛膜癌、完全性葡萄胎中的机制尚不群清楚, 而 TG2 可以调控 PP2A- $\alpha$  的表达, 激活 cAMP 反应元件结合蛋白(cAMP-response element-binding protein, CERB), 促进 CERB 结合到 MMP-2 增强子 CERB 的结合位点上, 调控 MMP-2 表达。因此, TG2 可能在绒毛膜癌的侵袭及转移起重要调控作用。

## 5 结语

近年来, 对 TG2 在多种疾病中的作用日益受到人们的关注, 其在卵巢癌、宫颈癌中的部分作用已被阐明, 但详细的机制有待于进一步研究。TG2 能否作为卵巢癌及宫颈癌的一个标志性蛋白并具有临床预后价值? 抑制 TG2 表达对在卵巢癌及宫颈癌化疗是否具有促进作用? TG2 是否也可通过调控细胞的自噬及凋亡相关蛋白的表达影响卵巢癌及宫颈癌的生长、其中的潜在机制是什么? 增加其表达或抑制其表达如何影响卵巢癌及宫颈癌侵袭、转移? 对于这些问题的答案, 目前尚不明确, 只有更深入了解 TG2 的作用, 才能为卵巢癌及宫颈癌的预防或治疗提供了有益的线索。

## [参考文献]

- [1] Eckert RL, Kaartinen MT, Nurminskaya M, et al. Transglutaminase regulation of cell function [J]. *Physiol Rev*, 2014, 94(2): 383-417.
- [2] Martin A, De Vivo G, Iannaccone M, et al. Pathophysiological roles of transglutaminase-catalyzed reactions in the pathogenesis of human diseases [J]. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2012, 11(4): 278-284.
- [3] Budillon A, Carbone C, Di Gennaro E. Tissue transglutaminase: A new target to reverse cancer drug resistance [J]. *Amino Acids*, 2013, 44(1): 63-72.
- [4] Shao M, Cao L, Shen C, et al. Progression induced by tissue transglutaminase epithelial-to-mesenchymal transition and ovarian tumor [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(24): 9192-9201.
- [5] Del Nonno F, Pisani G, Visca P, et al. Role and predictive strength of transglutaminase type 2 expression in premalignant lesions of the cervix [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(6): 855-865.
- [6] Pohl G, Ho CL, Kurman RJ, et al. Inactivation of the mitogen-activated protein kinase pathway as a potential target-based therapy in ovarian serous tumors with KRAS or BRAF mutations [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(5): 1994-2000.
- [7] Wang Z, Griffin M. TG2, a novel extracellular protein with multiple functions [J]. *Amino Acids*, 2012, 42(2/3): 939-949.
- [8] Collighan RJ, Griffin M. Transglutaminase 2 cross-linking of matrix proteins: Biological significance and medical applications

- [ J ]. *Amino Acids*, 2009, 36( 4 ): 659-670.
- [ 9 ] Mishra S, Melino G, Murphy LJ. Transglutaminase 2 kinase activity facilitates protein kinase A-induced phosphorylation of retinoblastoma protein [ J ]. *J Biol Chem*, 2007, 282( 25 ): 18108-18115.
- [ 10 ] Mishra S, Murphy LJ. The p53 oncoprotein is a substrate for tissue transglutaminase kinase activity [ J ]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 339( 2 ): 726-730.
- [ 11 ] Song H, Chang W, Lim S, et al. The integrin  $\alpha 5 \beta 1$  regulates chondrocyte hypertrophic differentiation induced by GTP-bound transglutaminase 2 [ J ]. *Matrix Biol*, 2007, 26( 6 ): 409-418.
- [ 12 ] Fraij BM. Induction and translocation of tissue transglutaminase isoforms increased phosphorylation in retinoic acid treated erythroleukemia cells [ J ]. *Protein J*, 2013, 32( 6 ): 426-434.
- [ 13 ] Park KS, Kim DS, Ko C, et al. TNF- $\alpha$  mediated NF- $\kappa$ B activation is constantly extended by transglutaminase 2 [ J ]. *Front Biosci*, 2011, 3: 341-354.
- [ 14 ] Cao L, Shao M, Schilder J, et al. Tissue transglutaminase links TGF- $\beta$ , epithelial to mesenchymal transition and a stem cell phenotype in ovarian cancer [ J ]. *Oncogene*, 2012, 31( 20 ): 2521-2534.
- [ 15 ] Mehta K, McQueen T, Neamati N, et al. Activation of retinoid receptors RAR  $\alpha$  and RXR  $\alpha$  induces differentiation and apoptosis, respectively, in HL-60 cells [ J ]. *Cell Growth Differ*, 1996, 7( 2 ): 179-186.
- [ 16 ] Joshi S, Guleria R, Pan J, et al. Retinoic acid receptors and tissue-transglutaminase mediate short-term effect of retinoic acid on migration and invasion of neuroblastoma SH-SY5Y cells [ J ]. *Oncogene*, 2006, 25( 2 ): 240-247.
- [ 17 ] Park D, Choi SS, Ha KS. Transglutaminase 2: A multi-functional protein in multiple subcellular compartments [ J ]. *Amino Acids*, 2010, 39( 3 ): 619-631.
- [ 18 ] Király R, Csoz E, Kurtán T, et al. Functional significance of five noncanonical  $\text{Ca}^{2+}$ -binding sites of human transglutaminase 2 characterized by site-directed mutagenesis [ J ]. *FEBS J*, 2009, 276( 23 ): 7083-7096.
- [ 19 ] Király R, Demény M, Fésüs L. Protein transamidation by transglutaminase 2 in cells: A disputed  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent action of a multi-functional protein [ J ]. *FEBS J*, 2011, 278( 24 ): 4717-4739.
- [ 20 ] Bernassola F, Rossi A, Melino G. Regulation of transglutinases by nitric oxide [ J ]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 887: 83-91.
- [ 21 ] Riau AK, Wong TT, Lan W, et al. Aberrant DNA methylation of matrix remodeling and cell adhesion related genes in pterygium [ J ]. *PLoS ONE*, 2011, 6( 2 ): e14687.
- [ 22 ] Lowy DR, Kimbaner R, Schiller JT, et al. Genital human papillomavirus infection [ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91( 7 ): 2436.
- [ 23 ] Zappacosta R, Lattanzio G, Viola P, et al. A very rare case of HPV-53-related cervical cancer, in a 79-year-old woman with a previous history of negative Pap cytology [ J ]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 683-688.
- [ 24 ] Jeon JH, Cho SY, Kim CW, et al. Alteration of Rb binding to HPV 18 E7 modified by transglutaminase 2 with different type of polyamines [ J ]. *Front Biosci*, 2006, 11: 1540-1548.
- [ 25 ] Jeon JH, Choi KH, Cho SY, et al. Transglutaminase 2 inhibits Rb binding of human papillomavirus E7 by incorporating polyamine [ J ]. *EMBO J*, 2003, 22( 19 ): 5273-5282.
- [ 26 ] Gupta R, Srinivasan R, Nijhawan R, et al. Tissue transglutaminase 2 as a biomarker of cervical intraepithelial neoplasia ( CIN ) and its relationship to p16INK4A and nuclear factor kappaB expression [ J ]. *Virchows Arch*, 2010, 456( 1 ): 45-51.
- [ 27 ] Ng G, Winder D, Muralidhar B, et al. Gain and overexpression of the oncostatin M receptor occur frequently in cervical squamous cell carcinoma and are associated with adverse clinical outcome [ J ]. *J Pathol*, 2007, 212( 3 ): 325-334.
- [ 28 ] Caffarel MM, Chattopadhyay A, Araujo AM, et al. Tissue transglutaminase mediates the pro-malignant effects of oncostatin M receptor over-expression in cervical squamous cell carcinoma [ J ]. *J Pathol*, 2013, 231( 2 ): 168-179.
- [ 29 ] Satpathy M, Cao L, Pincheira R, et al. Enhanced peritoneal ovarian tumor dissemination by tissue transglutaminase [ J ]. *Cancer Res*, 2007, 67( 15 ): 7194-7202.
- [ 30 ] Yakubov B, Chelladurai B, Schmitt J, et al. Extracellular tissue transglutaminase activates noncanonical NF- $\kappa$ B signaling and promotes metastasis in ovarian cancer [ J ]. *Neoplasia*, 2013, 15( 6 ): 609-619.
- [ 31 ] Satpathy M, Shao M, Emerson R, et al. Tissue transglutaminase regulates matrix metalloproteinase-2 in ovarian cancer by modulating cAMP-response element-binding protein activity [ J ]. *J Biol Chem*, 2009, 284( 23 ): 15390-15399.
- [ 32 ] Condello S, Cao L, Matei D. Tissue transglutaminase regulates  $\beta$ -catenin signaling through a c-Src-dependent mechanism [ J ]. *FASEB J*, 2013, 27( 8 ): 3100-3112.
- [ 33 ] Cao L, Shao M, Schilder J, et al. Tissue transglutaminase links TGF- $\beta$ , epithelial to mesenchymal transition and a stem cell phenotype in ovarian cancer [ J ]. *Oncogene*, 2012, 31( 20 ): 2521-2534.
- [ 34 ] Akimov SS, Belkin AM. Opposing roles of Ras/Raf oncogenes and the MEK1/ERK signaling module in regulation of expression and adhesive function of surface transglutaminase [ J ]. *J Biol Chem*, 2003, 278( 37 ): 35609-35619.
- [ 35 ] Walter I, Handler J, Miller I, et al. Matrix metalloproteinase 2 ( MMP-2 ) and tissue transglutaminase ( TG-2 ) are expressed in periglandular fibrosis in horse mares with endometrosis [ J ]. *Histol Histopathol*, 2005, 20( 4 ): 1105-1113.
- [ 36 ] Singer G, Oldt R 3rd, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma [ J ]. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95( 6 ): 484-486.
- [ 37 ] Iwai K, Shibukawa Y, Yamazaki N, et al. Transglutaminase 2-dependent deamidation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase promotes trophoblastic cell fusion [ J ]. *J Biol Chem*, 2014, 289( 8 ): 4989-4999.

[ 收稿日期 ] 2014 - 08 - 20

[ 修回日期 ] 2015 - 03 - 15

[ 本文编辑 ] 黄静怡