

DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.010

· 临床研究 ·

雌激素受体阳性乳腺癌组织中 Efp 和 Plk3 的表达及其临床意义

桑梅香^{a,b}, 谷丽娜^a, 连易水^a, 王玲^b, 刘丽华^a, 艾宁^a, 曹玉^b, 单保恩^{a,b} (河北医科大学第四医院 a. 科研中心; b. 肿瘤研究所, 河北 石家庄 050011)

[摘要] **目的:** 探讨雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的乳腺癌患者癌组织中 Efp 和 Plk3 的表达及其临床意义和可能的作用机制。**方法:** 采用免疫组织化学法检测于 2010 年 1 月至 6 月在河北医科大学第四医院乳腺科住院的 86 例 ER 阳性患者乳腺癌组织中 Efp 和 Plk3 的蛋白表达,并分析两者表达的相关性及与临床病理指标的关系。采用 qRT-PCR 法检测乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 中 *ER*、*Efp* mRNA 的表达情况,采用 RT-PCR 及 Western blotting 法检测雌激素刺激后 ER 阳性乳腺癌细胞 MCF-7 中 *Efp*、*Plk3* 基因的表达变化,采用 Western blotting 法检测雌激素及蛋白酶抑制剂 MG132 处理后 MCF-7 细胞中 Efp、Plk3 的表达变化。**结果:** 86 例 ER 阳性的乳腺癌组织中,55 例 Efp 表达阳性(64.0%),28 例 Plk3 表达阳性(32.6%)。Efp 表达阳性组织中 Plk3 表达阳性为 23.6%, Efp 表达阴性组织中 Plk3 表达阳性为 48.4%, Efp 和 Plk3 蛋白表达存在明显的负相关($P < 0.05$),Efp 蛋白表达与乳腺患者的淋巴结转移状况呈明显正相关($P < 0.05$),Plk3 蛋白表达与乳腺癌患者的淋巴结转移状况呈明显负相关($P < 0.05$)。MCF-7 细胞 *ER* mRNA 高表达,而 MDA-MB-231 细胞的 *ER* mRNA 低表达。MDA-MB-231 细胞经雌激素刺激后, *Efp* mRNA 的表达未见明显改变。MCF-7 经雌激素刺激后 *Efp* mRNA 及蛋白的表达显著增加($P < 0.05$),而 *Plk3* mRNA 的表达未见明显改变,未检测到 Plk3 蛋白的表达。MG132 处理后 MCF-7 细胞中 Plk3 的蛋白表达明显上调,MCF-7 经雌激素刺激后,再用 MG132 处理,Efp 的蛋白表达显著增加($P < 0.05$),而 Plk3 蛋白表达明显下降($P < 0.05$)。**结论:** ER 阳性乳腺癌中 Efp 和 Plk3 蛋白表达存在明显的负相关,Efp 可促进 Plk3 的蛋白降解,并可能参与了 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗的耐药过程。

[关键词] 乳腺癌;雌激素受体;雌激素应答性指蛋白;类蛋白激酶 3

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-385X(2016)06-0795-06

Expressions of Efp and Plk3 in estrogen receptor positive breast cancer and their clinical significance

SANG Meixiang^{a,b}, GU Lina^a, LIAN Yishui^a, WANG Ling^b, LIU Lihua^a, AI Ning^a, CAO Yu^b, SHAN Baoen^{a,b} (a. Research Center; b. Institute of Tumor Research, the 4th Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expressions of Efp and PIK3 in patients with estrogen receptor (ER) positive breast cancer and to analyze their clinical significance and possible mechanisms of the actions. **Methods:** Immunohistochemistry was used to detect expressions of Efp and PIK3 proteins in ER positive breast cancer tissues of 86 cases who were hospitalized in Department of Breast Surgery, the 4th Hospital of Hebei Medical University during January to June, 2010. Correlation between expressions of the both protein and their relationship with clinical pathological features were analyzed. Expressions of *ER* and *Efp* mRNAs in breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 line cells were detected by qRT-PCR assay. RT-PCR and Western blotting assays were used to check expression changes of *Efp* and *Plk3* genes in ER positive breast cancer MCF-7 line cell after stimulation of estrogen. Expression changes of Efp and Plk3 proteins in the MCF-7 cell after treatments with estrogen and protease inhibitor MG132 were detected by Western blotting assay. **Results:** In

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 81001178);河北省科技研发计划自筹项目资助(No. 152777184)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81001178), and the Self-funded Project of Science and Technology Research and Development Plan of Hebei Province (No. 152777184)

[作者简介] 桑梅香(1979-),女,河北衡水人,博士,副教授,主要从事肿瘤方面的基础研究,E-mail: mxsang@hotmail.com

[通信作者] 单保恩(SHAN Baoen, corresponding author), E-mail: baoenshan@hotmail.com

ER positive breast cancer tissues of the 86 cases, Efp expression of 55 cases was positive (64.0%) and Plk3 expression of 28 cases was positive (32.6%). Positive expression of Plk3 was 23.6% in the tissues of Efp positive expression and that was 48.4% in the tissues of Efp negative expression. There was a significant negative correlation between expressions of Efp protein and Plk3 protein ($P < 0.05$). Expression of Efp protein and lymph node metastasis of the patients with breast cancer were obviously positive correlation ($P < 0.05$), and expression of Plk3 protein and lymph node metastasis of the patients with breast cancer were obviously negative correlation ($P < 0.05$). Expression of ER mRNA in the MCF-7 cell was high, but expression of ER mRNA in the MDA-MB-231 cell was low. After stimulated by estrogen, Efp mRNA expression of the MDA-MB-231 cell did not obviously changed. After stimulated by estrogen, mRNA and protein expressions of Efp gene of the MCF-7 cell significantly increased ($P < 0.05$), however expressions of Plk3 mRNA and its protein did not markedly changed, expression of Plk3 protein was not detected also. After treated by MG132, expression of Plk3 protein in the MCF-7 cell evidently increased. After stimulated by estrogen, treatment of MG132 significantly increased expression of Efp protein and decreased expression of Plk3 protein in the MCF-7 cell (all $P < 0.05$). **Conclusion:** There was obvious negative correlation between expressions of Efp and Plk3 proteins in the ER positive breast cancer. Efp protein could improve degradation of Plk3 protein, and could involve in drug resistance process of endocrine therapy for patients with ER positive breast cancer.

[**Key words**] breast cancer; estrogen receptor (ER); estrogen-responsive finger protein (Efp); polo-like kinase 3 (Plk3)

[Chin J Cancer Biother, 2016, 23(6): 795-800. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2016.06.010]

雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的乳腺癌患者内分泌治疗耐药一直是临床上亟待解决的问题,然而其耐药机制仍不明确^[1]。有研究^[2-3]显示,雌激素应答性指蛋白(estrogen-responsive finger protein, Efp),在雌激素依赖性的乳腺癌细胞增殖过程中起重要作用。雌激素与ER结合之后可诱导Efp的表达,高表达的Efp作为一种泛素连接酶,可通过泛素途径降解细胞内多种与乳腺癌细胞增殖相关的蛋白。其中,Efp对14-3-3 σ 蛋白的泛素化降解是ER阳性乳腺癌患者内分泌治疗耐药的重要原因之一^[4-5]。有研究^[6]发现,Polo样激酶(Polo-like kinase)家族成员Plk3在细胞中很容易被泛素化降解且可被蛋白酶抑制剂MG132稳定。本研究检测了86例ER阳性乳腺癌患者的乳腺癌组织标本中Efp及Plk3蛋白的表达,分析了其与ER阳性乳腺癌患者临床病理指标的关系,并观察通过雌激素(E2)和MG132刺激后ER阳性乳腺癌细胞MCF-7中Efp和Plk3表达的变化,探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2010年1月至2010年6月在河北医科大学第四医院行乳腺癌切除术的ER阳性乳腺癌患者86例,均为女性,年龄30~69岁。患者术前均经针吸细胞学或冰冻病理学证实为乳腺癌,且术前未行放疗、化疗和内分泌治疗,患者最终均经病理证实为ER阳性乳腺癌。所有患者均签署了知情同意书,研究方案征得医院伦理委员会批准。

1.2 主要试剂与仪器

免疫组织化学试剂盒和DAB显色液均购自于北京中衫金桥生物技术有限公司,鼠抗人的Efp单抗购自美国BD Transduction Laboratories公司,鼠抗人的Plk3单抗和兔抗人的 β -actin单抗均购自美国Santa Cruz公司,反转录试剂盒购自Fermentas公司,Real-time PCR试剂盒购自Promega公司,ER、Efp和GAPDH引物均由上海生工合成。RPMI 1640培养液购自美国Gibco公司,Leibovitz's L-15培养液购自美国Gibco公司。乳腺癌细胞MCF-7和MDA-MB-231细胞均由本实验室保存,分别在RPMI 1640培养液和不含NaHCO₃的Leibovitz's L-15培养液中培养。荧光定量PCR仪购自美国ABI公司,凝胶成像系统购自美国Image公司。

1.3 免疫组织化学法检测Efp和Plk3蛋白在乳腺癌组织中的表达

免疫组织化学染色按照SP法进行。石蜡切片,常规脱蜡水化滴加1:200倍稀释的鼠抗人的Efp单抗或1:200倍稀释的鼠抗人的Plk3单抗或1:4000倍稀释的兔抗人的 β -actin单抗,4℃孵育过夜,滴加二抗、三抗工作原液及DAB液显色后,苏木素复染中性树胶封片。光镜下观察,随意选取5个高倍视野($\times 200$),计数肿瘤细胞和阳性细胞,阳性细胞率 $\leq 25\%$ 记0分,26%~50%为1分,51%~75%为2分,>75%为3分;再按多数阳性细胞呈现的染色强度计分,无显色为0分,浅棕黄色为1分,棕黄色为2分,棕褐色为3分。以上均有2名有经验的临床病理医师阅片,并采用双盲法进行判定。将上述

两项得分相加, 0 分判为(-), 1 ~ 2 分判为(+), 3 ~ 4 分判为(++), 5-6 分判为(+++)。本研究以(++)和(+++)定义为该蛋白表达阳性,(-)和(+)定义为该蛋白表达阴性。

1.4 qRT-PCR 法检测 ER 和 Efp mRNA 在乳腺癌组织中的表达

采用 TRIzol 试剂提取细胞的总 RNA, 按反转录试剂盒说明书进行从 RNA 到 cDNA 的操作制备, 然后 PCR 扩增, GAPDH 作为内参照, 所用引物序列及

反应条件参见表 1。扩增结束后, 以对照组和目的基因组及内参基因的 CT 值计算目的基因组 mRNA 表达的相对值, 求 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 。上述实验重复 3 次。

1.5 RT-PCR 法检测 Efp 和 Plk3 mRNA 在乳腺癌组织中的表达

同上提取细胞总 RNA, 进行从 RNA 到 cDNA 操作, 然后进行 PCR 扩增, GAPDH 作为内参照, 所用引物序列及反应条件参见表 1。

表 1 PCR 引物及主要操作要求

Tab. 1 PCR primer pairs and main operation requirements

Gene	Primer	Annealing (t/°C)	Cycle (RT-PCR)	Cycle (qRT-PCR)
ER	F: 5'-AGCACCCCTGAAGTCTCTGGA-3'	56	32	40
	R: 5'-GATGTGGGAGAGGATGAGGA-3'			
Efp	F: 5'-TCCACTACTGGGAGGTGGAG-3'	56	30	40
	R: 5'-GAAGATGACAAAGCCGTGGT-3'			
GAPDH	F: 5'-ACCTGACCTGCCGTCTAGAA-3'	58	22	40
	R: 5'-TCCACCACCCTGTTGCTGTA-3'			

1.6 Western blotting 法检测乳腺癌细胞中 Efp 和 Plk3 蛋白的表达

分别提取 E2 刺激及 E2 刺激后再用 MG132 处理的 MCF-7 细胞总蛋白, BCA 法蛋白定量, 10% SDA-PAGE 垂直电泳分离, 转移蛋白质到聚乙烯二氟膜上, 5% 脱脂奶粉 4 °C 封闭过夜, 1:1 000 倍稀释的鼠抗人的 Efp 单抗或 1:1 000 倍稀释的鼠抗人的 Plk3 单抗或 1:4 000 倍稀释的兔抗人的 β -actin 单抗室温孵育 1 h, 膜洗 3 次, 加入 1:3 000 倍稀释的辣根过氧化物酶标记的抗鼠或抗兔的二抗室温孵育 1 h, 膜洗 3 次, 用 ECL 发光系统进行显影, 对条带进行定性分析, 以 β -actin 作为内参照。上述实验重复 3 次。

1.7 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件, 计数资料以率表示, 采用卡方检验或连续校正的卡方检验 Efp 和 Plk3 的表达与乳腺癌患者临床病理学指标之间的关系; 采用两独立样本 t 检验分析 ER 和 Efp 在乳腺癌细胞的表达情况; 用 Spearman 相关分析 Plk3 和 Efp 蛋白表达之间的相关性。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ER 阳性乳腺癌组织中 Efp 和 Plk3 的蛋白表达

免疫组化法检测结果如图 1 所示。Efp 和 Plk3 均主要表达在细胞质, Efp 表达阳性率为 64.0%, Plk3 表达阳性率为 32.6%。55 例 Efp 表达阳性组织中有 13 例 Plk3 表达阳性(23.6%), 42 例 Plk3 表达阴性(76.4%); 31 例 Efp 表达阴性组织中有 15 例 Plk3 表达阳性(48.4%), 16 例 Plk3 表达阴性(51.6%)。ER 阳性的乳腺癌组织中 Efp 和 Plk3 表达存在明显的负相关($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 ER 阳性的乳腺癌组织中 Efp 和 Plk3 表达的关系 (n)

Tab. 2 Relationship between expressions of Efp and Plk3 proteins in ER-positive breast cancer tissues (n)

Plk3	Efp		χ^2	P
	+	-		
+	13	15	5.531	0.019
-	42	16		

免疫组化连续切片染色(图 1)显示, 在同一个

乳腺癌患者的组织标本中, Efp 的高表达往往同时存在着 Plk3 的低表达; 相反, Efp 低表达的组织中

Plk3 的表达水平普遍较高。

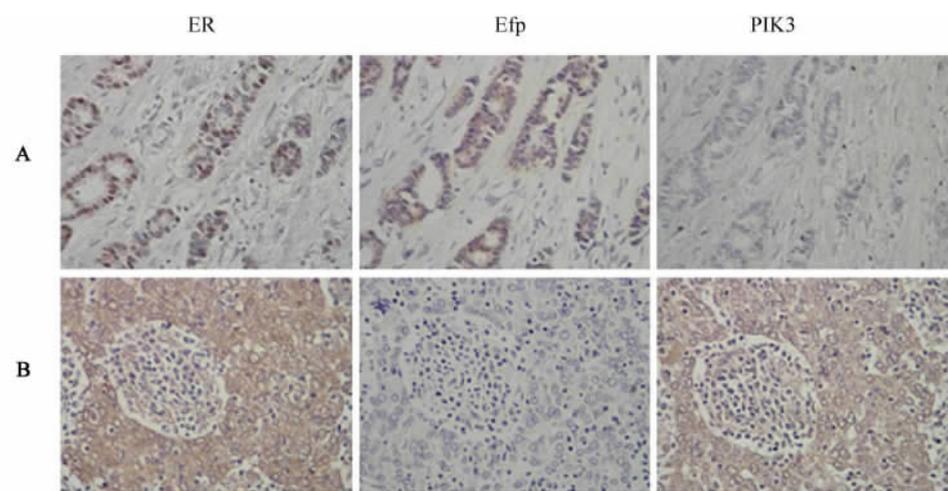


图 1 ER 阳性乳腺癌患者的乳腺癌组织中 ER、Efp、Plk3 的表达状况(免疫组化法, $\times 400$)

Fig. 1 Expressions of ER, Efp and Plk3 proteins in the breast cancer tissues of the patients with ER-positive breast cancer(immunohistochemistry assay, $\times 400$)

A: Invasive cancer; B: Ductal carcinoma

2.2 ER 阳性乳腺癌组织中 Efp 和 Plk3 蛋白表达与患者临床病理指标的关系

如表 3 所示, ER 阳性乳腺癌组织中, Efp 及 Plk3 蛋白的表达与乳腺癌患者的年龄、肿瘤大小、病理类型、组织学分级、临床分期均无明显相关 ($P > 0.05$); Efp 蛋白表达与乳腺癌患者的淋巴结转移状况呈明显正相关 ($P < 0.05$), Plk3 蛋白与乳腺癌患者的淋巴结转移状况呈明显负相关 ($P < 0.05$)。

2.3 E2 刺激乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB-231 后 Efp mRNA 的表达变化

qRT-PCR 检测结果(图 2)显示, MCF-7 细胞 ER mRNA 高表达, 而 MDA-MB-231 细胞的 ER mRNA 低表达(图 2A), 由此推测 MCF-7 为 ER 阳性的乳腺癌细胞系。两者均经 E2 刺激后, MCF-7 细胞中 ER 下游靶基因 Efp mRNA 的表达显著增加 ($P < 0.05$), 而 MDA-MB-231 细胞中 Efp mRNA 的表达未见明显改变 ($P > 0.05$) (图 2B)。因此进一步证实了 MCF-7 为 ER 阳性的乳腺癌细胞系。

2.4 E2 刺激 ER 阳性乳腺癌细胞 MCF-7 后 Efp 和 Plk3 在 mRNA 水平和蛋白水平的表达变化

RT-PCR 检测结果(图 3A)显示, ER 阳性的乳腺癌细胞 MCF-7 经 E2 刺激后, ER 下游靶基因 Efp mRNA 的表达显著增加 ($P < 0.05$), 而 Plk3 mRNA 的表达未见明显改变。Western blotting 检测结果

(图 3B)显示, MCF-7 细胞中 Efp 的蛋白表达显著增加 ($P < 0.05$), 未检测到 Plk3 蛋白的表达。

图 4 显示, 蛋白酶抑制剂 MG132 处理后, MCF-7 细胞中 Plk3 的蛋白表达水平明显上调 ($P < 0.05$), MCF-7 经 E2 刺激后, 再用 MG132 处理, Efp 的蛋白表达显著增加, 而 Plk3 蛋白表达明显下降 ($P < 0.05$)。以上结果表明, E2 可通过 ER 诱导 Efp 的表达, 在正常状态下, MCF-7 细胞中的 Plk3 蛋白很快被降解, 但可以被蛋白酶抑制剂 MG132 稳定; 作为一种 E3 泛素连接酶, 高表达的 Efp 有可能促进 Plk3 的蛋白降解。

3 讨论

临床实践证实, 内分泌治疗是 ER 阳性乳腺癌患者最有效的方法。然而, 目前临床上约 40% 的 ER 阳性乳腺癌患者对内分泌治疗产生耐药, 这已经成为 ER 阳性乳腺癌治疗的严重障碍。Urano 等^[4]报道, Efp 是一个与 ER 密切相关的蛋白, 在 E2 依赖性的乳腺癌细胞增殖过程中起着重要作用。Efp 是一种 E3 泛素连接酶, E2 与 ER 结合之后可以诱导 Efp 的表达, 高表达的 Efp 可以通过泛素途径降解细胞内多种与乳腺癌增殖相关的蛋白。其中, Efp 对 14-3-3 σ 蛋白的泛素化降解是 ER 阳性乳腺癌患者内分泌治疗耐药的重要原因之一。

表 3 Efp 和 Plk3 蛋白表达与乳腺癌患者临床病理学指标的相关性(*n*)
Tab. 3 Correlation between expressions of Efp and Plk3 proteins and clinic pathological parameters of the patients with breast cancer (*n*)

Variables	Efp		χ^2	<i>P</i>	Plk3		χ^2	<i>P</i>
	-	+			-	+		
Age(<i>t/a</i>)			2.770	0.250			0.497	0.780
≤40	2	5			5	2		
40-60	24	33			37	20		
≥60	5	17			16	6		
Tumor diameter (<i>d/cm</i>)			3.993	0.136			0.681	0.712
≤2	7	21			20	8		
>2 and <5	19	31			32	18		
≥5	5	3			6	2		
Pathological type			3.147	0.076			1.613	0.204
Ductal	18	42			43	17		
Lobular	13	13			15	11		
Histological grade			0.192	0.908			1.257	0.533
I	4	6			7	3		
II	20	38			37	21		
III	7	11			14	4		
Clinical stage			1.906	0.386			2.103	0.349
I	3	7			8	2		
II	17	36			37	16		
III	11	12			13	10		
Lymph node metastasis			6.825	0.033			6.401	0.041
0	13	10			14	9		
1-3	12	23			20	15		
>3	6	22			24	4		

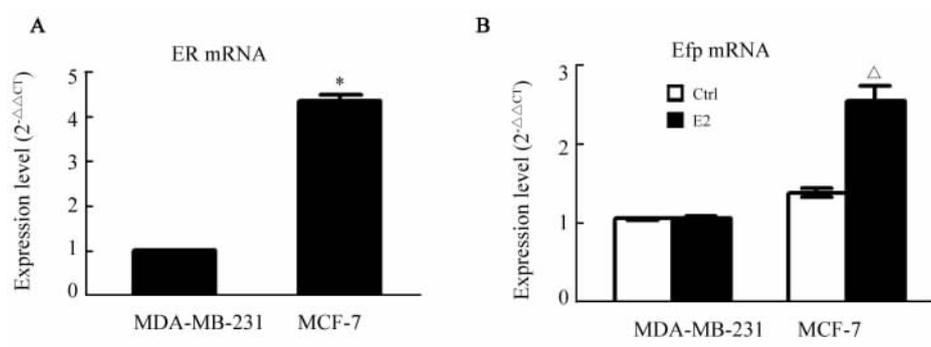


图 2 乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞中 ER RNA 的表达和经 E2 刺激后 Efp mRNA 的表达
Fig. 2 Expression of ER mRNA and after stimulation with estrogen E2, expression of Efp mRNA in the breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 line cells

A: ER mRNA expression situations in the human breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231 line cells;

B: Expression of Efp mRNA in the breast cancer MCF-7 and MDA-MB-231

line cells after stimulated by estrogen; E2: Estrogen stimulation group; Ctrl: Control group

* *P* < 0.05 vs MDA-MB-231 group; Δ *P* < 0.05 vs control group

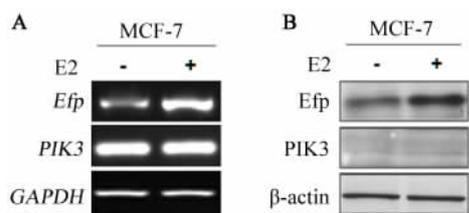


图3 ER阳性乳腺癌细胞MCF-7经E2刺激后Efp及Plk3 mRNA和蛋白质表达的变化
Fig. 3 Expression changes of mRNAs and proteins of Efp and Plk3 in ER-positive breast cancer MCF-7 line cells stimulated by estrogen

A: Expression changes of Efp and Plk3 mRNAs detected by RT-PCR; B: Expression changes of Efp and Plk3 proteins detected by Western blotting; E2: Estrogen stimulation

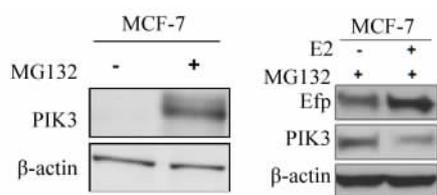


图4 ER阳性乳腺癌细胞MCF-7经E2和MG132单独或共处理后Plk3蛋白的表达变化
Fig. 4 Expression changes of Plk3 protein in ER positive breast cancer MCF-7 line cell treated by MG132 alone and combination with E2

E2: Estrogen; MG132: Protease inhibitor

Plk3是Plk家族的成员,是一种丝/苏氨酸蛋白激酶^[7-11]。Sang等^[6]研究发现,Plk3在细胞中很容易被泛素化降解且可被蛋白酶抑制剂MG132稳定。在本研究中,笔者检测了86例ER阳性乳腺癌患者的乳腺癌组织标本中Efp及Plk3蛋白的表达。结果显示,在这86例标本中,Efp和Plk3蛋白表达存在明显的负相关。免疫组化染色结果显示,在同一个乳腺癌患者的乳腺癌组织标本中,Efp的高表达往往同时存在着Plk3的低表达;相反,Efp低表达的患者乳腺癌组织中Plk3的表达水平普遍较高。通过以上结果推测,在ER阳性乳腺癌患者中Plk3的蛋白降解可能与泛素连接酶Efp的高表达存在一定的关系。

本研究结果还显示,ER阳性的乳腺癌细胞MCF-7经E2刺激后,ER下游靶基因Efp mRNA的表达显著增加,而Plk3 mRNA的表达未见明显改变。在蛋白水平上,经雌激素刺激后,MCF-7细胞中Efp的蛋白表达显著增加,未检测到Plk3蛋白的表达。蛋白酶抑制剂MG132处理后,MCF-7细胞中Plk3的蛋白

表达水平明显上调。MCF-7经E2刺激后,再用MG132处理,Efp的蛋白表达显著增加,而Plk3蛋白表达明显下降。以上结果表明,E2可通过ER诱导Efp蛋白的表达,在正常状态下,MCF-7细胞中的Plk3蛋白很快被降解,且可以被蛋白酶抑制剂MG132稳定,作为一种E3泛素连接酶,高表达的Efp有可能促进Plk3的蛋白降解。Efp促进Plk3的蛋白降解可能参与了ER阳性乳腺癌患者的内分泌治疗的耐药过程,具体机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] AUREL C A, PATEL T A, PETEZ E A. Changes to adjuvant systemic therapy in breast cancer: a decade in review [J]. Clin Breast Cancer, 2010, 10(3): 196-208. DOI: 10.3816/CBC.2010.n.027
- [2] HORIE K, URANO T, IKEDA K, et al. Estrogen-responsive RING finger protein controls breast cancer growth [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2003, 85(2/5): 101-104. DOI:10.1016/S0960-0760(03)00209-7.
- [3] SUZUKI T, URONO T, TSUKUI T, et al. Estrogen-responsive RING finger protein as a new potential biomarker for breast cancer [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(17): 6148-6154. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0040.
- [4] URANO T, SAITO T, TSUKUI T, et al. Efp target 14-3-3σ for proteolysis and promotes breast tumor growth [J]. Nature, 2002, 417(20): 871-875. DOI: 10.1038/nature00826.
- [5] IKEDA K, INOUE S. Estrogen receptor and their downstream targets in cancer [J]. Arch Histol Cytol, 2004, 67(5): 435-442. DOI: 10.1679/aohc.67.435.
- [6] SANG M, ANDO K, OKOSHI R, et al. Plk3 inhibits proapoptotic activity of p73 through physical interaction and phosphorylation [J]. Genes to Cells, 2009, 14(7): 775-788. DOI:10.1111/j.1365-2443.2009.01309.x.
- [7] SALVI M, TTASHI E, COZZA G, et al. Investigation on Plk2 and Plk3 substrate recognition [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1824(12): 1366-1373. DOI:10.1016/j.bbapap.2012.07.003.
- [8] BARTON O, NAUMANN S C, DIEMER-BIEHS R, et al. Polo-like kinase 3 regulates CtIP during DNA double-strand break repair in G1 [J]. J Cell Biol, 2014, 206(7): 877-894. DOI:10.1083/jcb.201401146.
- [9] WANG L, DAI W, LU L. Osmotic stress-induced phosphorylation of H2AX by polo-like kinase 3 affects cell cycle progression in human corneal epithelial cells [J]. J Biol Chem, 2014, 289(43): 29827-29835. DOI: 10.1074/jbc.M114.597161.
- [10] 桑梅香, 刘丽华, 丁春燕, 等. 蛋白激酶Plk3针对p73的磷酸化位点分析 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2010, 17(3): 225-229. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.03.007.
- [11] 桑梅香, 刘丽华, 丁春燕, 等. H1299细胞中Plk3对p73转录活性的影响 [J]. 中国癌症杂志, 2010, 20(1): 45-50. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3639.2010.01.002

[收稿日期] 2016-06-13

[修回日期] 2016-09-11

[本文编辑] 王映红