

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2019.06.003

· 基础研究 ·

ELMOD2对胃癌细胞MGC803恶性生物学行为的影响

乔琳琳,陈亮,边月,孙秀菊(中国医科大学生命科学学院 医学遗传学教研室,辽宁 沈阳 110122)

[摘要] **目的:**探讨ELMOD2过表达对胃癌细胞MGC803恶性生物学行为的影响,并初步研究其相关的分子机制。**方法:**将GV141-ELMOD2表达载体转染人胃癌MGC803细胞,qPCR及WB实验检测MGC803细胞中ELMOD2 mRNA和蛋白的表达,CCK-8法检测MGC803细胞增殖能力,流式细胞术检测MGC803细胞凋亡情况,Transwell法检测MGC803细胞迁移能力,WB实验检测细胞中PCNA、BAX和Bcl-2以及Vimentin蛋白的表达。**结果:**ELMOD2表达载体转染后,MGC803细胞中ELMOD2 mRNA和蛋白表达水平均显著提高($P<0.05$)。ELMOD2过表达可使MGC803细胞增殖、迁移能力显著提高,凋亡率显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);细胞中PCNA、Vimentin、Bcl-2蛋白水平增高,BAX蛋白水平降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论:**ELMOD2过表达可促进MGC803细胞增殖、迁移,抑制细胞凋亡,上述效应可能部分通过提高PCNA、Vimentin、Bcl-2蛋白水平及降低BAX蛋白水平实现。

[关键词] ELMOD2;胃癌;MGC803细胞;增殖;凋亡;迁移

[中图分类号] R392.12; R735.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2019)06-0632-06

Effect of ELMOD2 on malignant biological behaviors of gastric cancer MGC803 cells

QIAO Linlin, CHEN Liang, BIAN Yue, SUN Xiuju (Department of Medical Genetics, School of Life Sciences, Chinese Medical University, Shenyang 110122, Liaoning, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of ELMOD2 over-expression on the malignant biological behaviors of gastric cancer MGC803 cells, and to study its related molecular mechanism. **Methods:** GV141-ELMOD2 expression vector was transfected into human gastric cancer MGC803 cells. The mRNA and protein expressions of ELMOD2 were detected by Real-time fluorescent quantitative PCR and WB, respectively. The cell proliferation ability was detected by CCK-8 method. Apoptosis rate was detected by flow cytometry. The cell migration ability was detected by Transwell method. The protein expressions of PCNA, BAX and Bcl-2 and Vimentin were detected by WB. **Results:** After transfection of ELMOD2 expression vector, the mRNA and protein expressions of ELMOD2 were significantly increased in MGC803 cells ($P<0.05$). Further studies showed that over-expression of ELMOD2 increased the proliferation and migration ability but reduced the apoptosis rate of MGC803 cells significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). The protein levels of PCNA, Vimentin and Bcl-2 in MGC803 cells increased, while the protein level of BAX decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion:** Over-expression of ELMOD2 can promote the proliferation and migration of MGC803 cells and inhibit cell apoptosis. These effects may be achieved by increasing the protein level of PCNA, Vimentin and Bcl-2, and reducing the protein level of BAX.

[Key words] ELMOD2; gastric cancer; MGC803 cell; proliferation; apoptosis; migration

[Chin J Cancer Biother, 2019, 26(6): 632-637. DOI:10.3872/j.issn.1007-385X.2019.06.003]

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,在全球范围内,其发病率和病死率分别位居恶性肿瘤的第5位、第3位^[1]。尽管目前胃癌的诊断和治疗方法有了长足的进展,但是胃癌患者的预后仍不理想^[2]。因此,深入研究胃癌的分子机制,对发现其诊治的新靶点具有重要意义。ELMOD2是人类ELMO蛋白家族的成员,ELMO蛋白家族因包含ELMO域而命名^[3]。有研究^[4]表明,ELMOD2是家族性特发性肺纤维化的候选易感基因。ELMOD2表达载体转染可使人肺腺癌A549细胞中I和III型干扰素mRNA表达增加^[5];可

通过调节脂肪细胞甘油三酯脂肪酶向脂滴的募集而影响脂类代谢^[6];抑制ELMOD2表达可导致小鼠卵母细胞减数分裂异常^[7],可见ELMOD2具有重要的生物

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.81272717)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81272717)

[作者简介] 乔琳琳(1989-),女,硕士生,主要从事肿瘤细胞分子遗传学的研究,E-mail:cmuqiaolinlin@163.com

[通信作者] 孙秀菊(SUN Xiuju, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤细胞分子遗传学的研究,E-mail:xjsun@cmu.edu.cn

学功能。本课题组^[8]前期检测了胃癌细胞MGC803中S100A4干扰后差异表达基因谱,ELMOD2是其中的一个重要差异基因。研究^[9-12]已证实,S100A4在胃癌等多种肿瘤中发挥至关重要的作用,可能对肿瘤细胞生物学特性也具有重要影响。为证实该推测,本研究探讨了ELMOD2过表达对胃癌细胞MGC803增殖、凋亡及迁移特性的影响,并对其发挥作用的分子机制进行了初步探讨。

1 材料与方法

1.1 细胞系与主要试剂

人胃癌细胞系MGC803购自中国医学科学院北京协和(CAMS/PUMC)基础医学研究所(IBMS)细胞资源中心。GV141-ELMOD2表达载体由上海吉凯基因化学技术有限公司构建,DMEM培养基为美国Invitrogen公司产品,胎牛血清(FBS)为以色列BI公司产品,逆转录试剂盒、实时定量PCR(qPCR)试剂盒(SYBR Green qPCR Master Mix)为日本TaKaRa公司产品,BCA蛋白浓度测定、SDS-PAGE凝胶配制试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司,ELMOD2、PCNA、BAX、Bcl-2兔多抗隆抗体为美国Abclonal公司产品,Vimentin及GAPDH兔多抗隆抗体为美国Proteintech公司产品,HRP标记的山羊抗兔IgG购自中杉金桥生物技术公司,细胞增殖检测试剂盒(CCK-8法)为美国Abbkine公司产品,细胞凋亡检测试剂盒为日本Dojindo公司产品,PCR引物由上海生工生物工程股份有限公司合成。

1.2 细胞培养及转染

胃癌细胞MGC803用含有10%胎牛血清的DMEM高糖培养基置于37℃、5%CO₂及饱和湿度的条件下培养。取对数生长期的MGC803细胞,将1.5 μg GV141-ELMOD2表达载体用Lipo2000转染试剂转染细胞,对照组转染空载体GV141-empty,转染后一定时间收集细胞,进行后续相关实验。

1.3 qPCR检测MGC803细胞中ELMOD2 mRNA的表达

GV141-ELMOD2表达载体及空载体GV141-empty转染细胞48 h后收集细胞,应用TRIzol试剂对细胞进行裂解,用氯仿及异丙醇等提取细胞RNA。取1 μg RNA进行去除基因组反应,应用反转录试剂盒(TaKaRa)将样品反转录成cDNA,以cDNA为模板进行qPCR扩增。PCR反应条件:95℃ 30 s(预变性);95℃ 5 s,60℃ 34 s,共40个循环。ELMOD2上游引物序列为5'-AGAGCTACTCATGAAGCTTTGG-3',下游引物为5'-CCCATGCCTCTGAAGTCTGT-3';GAPDH(内对照)上游引物为5'-CAACGT-

GTCAGTGGTGGACCTG-3',下游引物为5'-GTGTCGCTGTTGAAGTCAGAGGAG-3'。

1.4 WB实验检测MGC803细胞中ELMOD2蛋白的表达

GV141-ELMOD2表达载体及空载体GV141-empty转染细胞48 h后收集细胞,用RIPA裂解液裂解后提取细胞总蛋白,BCA法测定蛋白浓度,沸水煮10 min使蛋白充分变性。40 μg蛋白加入预制好的SDS-PAGE凝胶中,80 V恒压电泳2 h。电泳后200 mA转膜1 h,5%脱脂奶粉室温封闭1 h,洗膜10 min。加入一抗ELMOD2抗体(1:500)、PCNA抗体(1:500),Vimentin抗体(1:1 000)、Bcl-2抗体(1:500)、BAX抗体(1:500)和GAPDH抗体(1:10 000),4℃孵育过夜。次日,洗膜液洗3次(每次10 min),加入相应HRP标记的二抗(1:5 000),37℃孵育2 h,应用ECL进行显影。

1.5 CCK-8法检测MGC803细胞的增殖活性

GV141-ELMOD2表达载体及空载体GV141-empty转染细胞10 h后,用胰蛋白酶消化细胞,并以2×10³个/孔的数量接种到96孔板中,每组设置5个复孔及1个空白对照孔,37℃继续培养至24、48、72及96 h。检测前2 h每孔更换DMEM高糖培养基100 μl,并加入10 μl CCK-8检测试剂,37℃培养箱中继续培养2 h,在酶标仪中450 nm波长下读取每孔的光密度(D)值。

1.6 流式细胞术检测MGC803细胞凋亡情况

GV141-ELMOD2表达载体及空载体GV141-empty转染细胞48 h后,用不含EDTA的胰蛋白酶消化。取1×10⁶个细胞收集于EP管中,加入1 ml PBS,1 000×g离心3 min,弃上清,重复3次,加入500 μl缓冲液重悬细胞,在避光的条件下加入5 μl Annexin-V-FITC和5 μl碘化丙啶PI试剂。室温避光15 min后流式细胞仪上进行检测。

1.7 Transwell实验检测MGC803细胞迁移能力

GV141-ELMOD2表达载体及空载体GV141-empty转染细胞24 h后,用胰蛋白酶消化细胞,并以3×10⁴个/孔的密度接种到Transwell上层小室中(上层小室预先用200 μl无血清、无抗生素DMEM高糖培养基浸润30 min),并加入无血清DMEM高糖培养基,终体积200 μl。下层小室加入650 μl含10%胎牛血清的DMEM高糖培养基,每组设3个复孔。常规培养24 h后,用PBS轻轻冲洗小室内外,用棉签将小室的滤膜中未穿过的细胞拭去,4%的多聚甲醛固定30 min,结晶紫染色30 min。用PBS轻轻冲洗小室内外,将小室的滤膜用刀片小心切下,应用树脂胶将滤膜粘贴于玻片上,显微镜下计数上、下、左、右和中5

个视野的穿膜细胞数并拍照。

1.8 统计学处理

上述实验均重复3次。采用SPSS23.0软件进行统计学分析,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GV141-ELMOD2 表达载体转染可使 MGC803 细胞过表达 ELMOD2

qPCR 及 WB 实验检测结果(图1)显示, GV141-ELMOD2 表达载体转染 48 h 后, MGC803 细胞中 ELMOD2 mRNA 和蛋白表达水平显著高于对照组(均 $P<0.05$), 表明 GV141-ELMOD2 表达载体转染可使胃癌细胞 MGC803 过表达 ELMOD2。

2.2 ELMOD2 过表达促进 MGC803 细胞的增殖

CCK-8 检测结果(图2)显示, MGC803 细胞转染 GV141-ELMOD2 表达载体 48、72 及 96 h 后, 其增殖能力显著高于转染空载体 GV141-empty 组 ($P<0.01$), 表明 ELMOD2 过表达可促进 MGC803 细胞的增殖。

2.3 ELMOD2 过表达可抑制胃癌细胞 MGC803 的凋亡

流式细胞术检测结果(图3)显示, 与转染空载体 GV141-empty 组的细胞相比, 转染 GV141-ELMOD2 表达载体组细胞的凋亡率显著降低 ($P<0.01$), 表明 ELMOD2 过表达可抑制胃癌细胞 MGC803 的凋亡。

2.4 ELMOD2 过表达促进胃癌细胞 MGC803 的迁移

Transwell 实验检测结果(图4)显示, 与转染空载体 GV141-empty 组相比, 转染 GV141-ELMOD2 表达载体组的细胞穿膜数量显著增多 ($P<0.01$), 表明 ELMOD2 过表达可促进胃癌细胞 MGC803 的迁移。

2.5 ELMOD2 过表达对 MGC803 细胞增殖、凋亡以及迁移相关基因蛋白表达的影响

WB 实验检测结果(图5)显示, 与转染空载体 GV141-empty 组相比, 转染 GV141-ELMOD2 表达载体组细胞的 PCNA、Bcl-2 及 Vimentin 蛋白表达水平明显增高, BAX 蛋白表达水平明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3 讨论

有研究^[6-7]显示, ELMOD2 可影响细胞脂质代谢, 影响小鼠卵母细胞的减数分裂等。本研究表明, 转染 ELMOD2 表达载体使胃癌细胞 MGC803 中 ELMOD2 过表达后, 细胞的增殖、迁移能力显著增加, 而凋亡率显著降低, 提示 ELMOD2 可促进胃癌细胞 MGC803 增殖、迁移, 并抑制其凋亡。

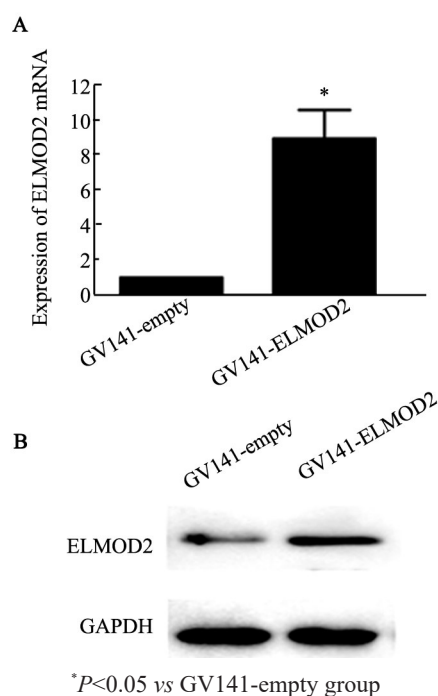


图1 转染GV141-ELMOD2表达载体对胃癌MGC803细胞中ELMOD2 mRNA(A)和蛋白(B)表达的影响
Fig.1 Effect of GV141-ELMOD2 expression vector transfection on mRNA (A) and protein (B) expressions of ELMOD2 in gastric cancer MGC803 cells

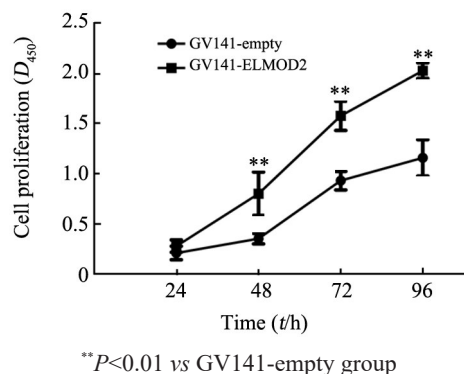


图2 转染GV141-ELMOD2表达载体对MGC803细胞增殖能力的影响
Fig.2 Effect of GV141-ELMOD2 expression vector transfection on the proliferation of MGC803 cells

在此基础上,进一步探讨了ELMOD2对胃癌细胞增殖、凋亡及迁移影响的分子机制。增殖细胞核抗原即PCNA在DNA复制和损伤修复中发挥重要作用,是细胞增殖的重要标志^[13-14]; Bcl-2和BAX在凋亡调控中发挥重要作用,其中Bcl-2可抑制细胞凋亡,而BAX则促进细胞凋亡^[15-16]; Vimentin是一种中间纤维蛋白,作为上皮间质转化的重要标志物,可促进肿瘤细胞的迁移^[17-18]。本研究应用WB实验检测了ELMOD2过表达对胃癌细胞MGC803中上述蛋白表达产物的影响,结果表明,ELMOD2过表达可使细胞中

PCNA、Bcl-2及Vimentin表达增高,BAX表达降低。上述结果表明,ELMOD2可能通过上调PCNA、Vimentin表达而增强胃癌细胞的增殖、迁移能力,通过

上调Bcl-2表达及下调BAX表达而抑制胃癌细胞的凋亡。

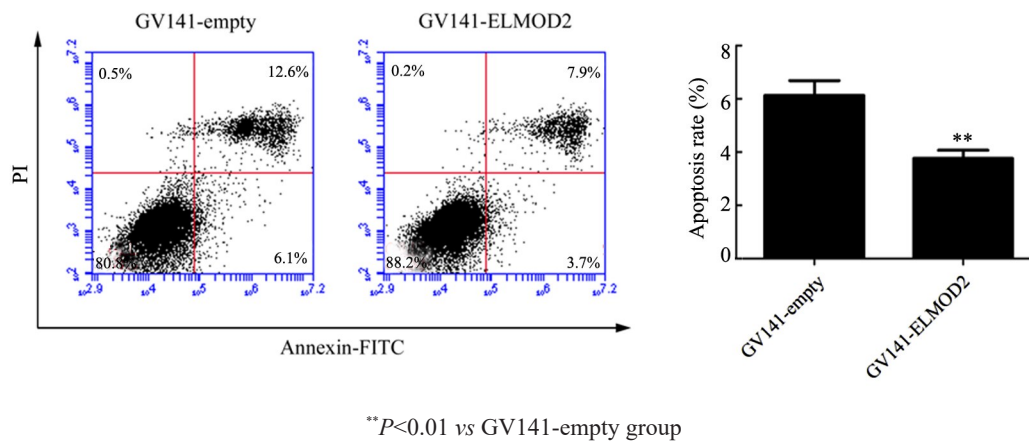


图3 转染GV141-ELMOD2表达载体对MGC803细胞凋亡的影响
Fig.3 Effect of GV141-ELMOD2 expression vector transfection on the apoptosis of MGC803 cells

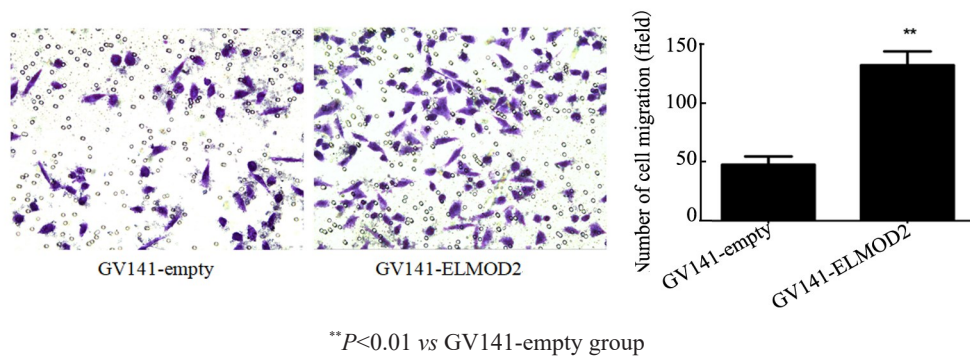


图4 转染GV141-ELMOD2表达载体对MGC803细胞迁移能力的影响(×200)
Fig.4 Effect of GV141-ELMOD2 expression vector transfection on the migration of MGC803 cells (×200)

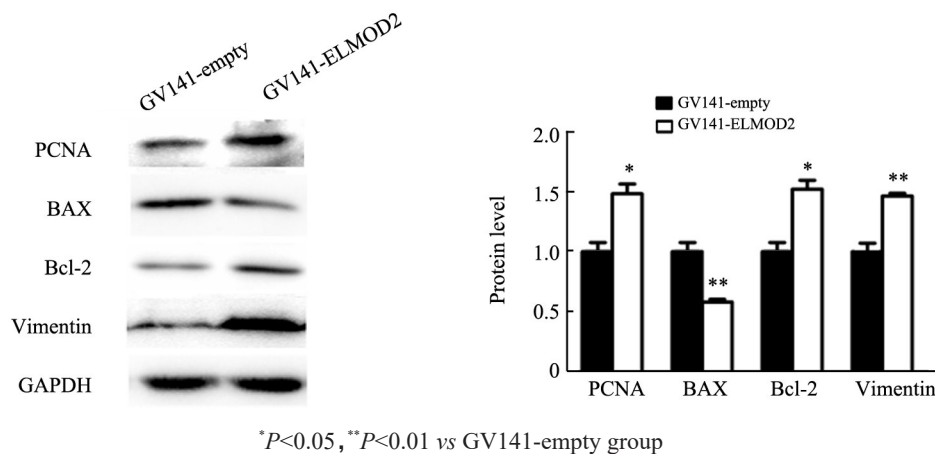


图5 转染GV141-ELMOD2表达载体对PCNA、BAX、Bcl-2以及Vimentin蛋白水平的影响
Fig.5 Effect of GV141-ELMOD2 expression vector transfection on the protein levels of PCNA, BAX, Bcl-2 and Vimentin

ELMOD2如何影响上述基因表达,目前尚不清楚。有研究^[17,19]表明,ELMOD2蛋白可以与小GTP酶Arfs家族成员Arl2相互作用,作为Arl2的GTP酶激

活蛋白(GAP)而提高Arl2水解GTP的效率,促进Arl2由结合GTP的形式向结合GDP的形式转换,调控下游的信号转导。有报道^[20-23]显示,Arl2通过与

Arl2 结合物 BART 相互作用, 促进转录因子 STAT3 在细胞核的保留, 而 STAT3 可影响下游许多基因表达; 还有研究^[24-27]表明, Arl2 蛋白可与 UNC119 蛋白相互作用, 而 UNC119 可影响 Wnt/ β -catenin 和 TGF- β /EMT 等信号通路活性以及 P53 状态。值得关注的是, 一些研究^[28-29]表明, Arl2 对肿瘤细胞的生物学特性具有重要影响, 敲减 Arl2 可明显抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭; miR-214 靶向 Arl2 抑制结肠癌细胞增殖、促进其凋亡。因此, 本研究推测 ELMOD2 可能经 Arl2 介导而影响相关信号通路, 进而影响胃癌细胞中增殖、凋亡及迁移相关基因的表达, 影响细胞的上述生物学特性。

本实验的局限性在于仅探讨了 ELMOD2 对胃癌细胞 MGC803 增殖、凋亡及迁移影响的初步分子机制, ELMOD2 是否以及如何通过 Arl2 而影响胃癌细胞的生物学特性及其机制尚待进一步研究, 目前本课题组正在进行深入研究。

综上所述, 本研究证明 ELMOD2 可促进胃癌 MGC803 细胞的增殖、迁移并抑制其凋亡, ELMOD2 至少部分通过促进 PCNA、Vimentin、Bcl-2 表达和抑制 BAX 表达而发挥上述生物学效应。本研究结果加深了对胃癌分子机制的认识, ELMOD2 有望成为胃癌诊治的新靶点, 对其他肿瘤分子机制的研究也具有启示意义。

[参考文献]

- [1] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386. DOI:10.1002/ijc.29210.
- [2] DANG S C, FAN Y Y, CUI L, et al. PLK1 as a potential prognostic marker of gastric cancer through MEK-ERK pathway on PDX models[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 6239-6247[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163028/>. DOI:10.2147/OTT.S169880.
- [3] JOHNSON K R, LONGO-GUESS C M, GAGNON L H. Mutations of the mouse ELMO domain containing 1 gene (Elmod1) link small GTPase signaling to actin cytoskeleton dynamics in hair cell stereocilia[J/OL]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e36074[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3338648/>. DOI:10.1371/journal.pone.0036074.
- [4] HODGSON U, PULKKINEN V, DIXON M, et al. ELMOD2 is a candidate gene for familial idiopathic pulmonary fibrosis[J/OL]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79(1): 149-154[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1474126/>. DOI: 10.1086/504639.
- [5] PULKKINEN V, BRUCE S, RINTAHAKA J, et al. ELMOD2, a candidate gene for idiopathic pulmonary fibrosis, regulates antiviral responses[J]. *FASEB J*, 2010, 24(4): 1167-1177. DOI:10.1096/fj.09-138545.
- [6] SUZUKI M, MURAKAMI T, CHENG J L, et al. ELMOD2 is anchored to lipid droplets by palmitoylation and regulates adipocyte triglyceride lipase recruitment[J/OL]. *Mol Biol Cell*, 2015, 26(12): 2333-2342[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4462949/>. DOI:10.1091/mbc.E14-11-1504.
- [7] ZHOU C X, SHI L Y, LI R C, et al. GTPase-activating protein Elmod2 is essential for meiotic progression in mouse oocytes[J/OL]. *Cell Cycle*, 2017, 16(9): 852-860[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5444355/>. DOI: 10.1080/15384101.2017.1304329.
- [8] GUO J F, BIAN Y, WANG Y, et al. S100A4 influences cancer stem cell-like properties of MGC803 gastric cancer cells by regulating GDF15 expression[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(2): 559-568. DOI: 10.3892/ijo.2016.3556.
- [9] HOU S S, TIAN T, QI D W, et al. S100A4 promotes lung tumor development through β -catenin pathway-mediated autophagy inhibition[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3): 277[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5833421/>. DOI: 10.1038/s41419-018-0319-1.
- [10] HUA J, CHEN D Q, FU H, et al. Short hairpin RNA-mediated inhibition of S100A4 promotes apoptosis and suppresses proliferation of BGC823 gastric cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2010, 292(1): 41-47. DOI:10.1016/j.canlet.2009.11.007.
- [11] RUMA I M W, KINOSHITA R, TOMONOBU N, et al. Embigin promotes prostate cancer progression by S100A4-dependent and-independent mechanisms[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(7): E239 [2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071117/>. DOI:10.3390/cancers10070239.
- [12] ZHANG J H, HOU S S, GU J C, et al. S100A4 promotes colon inflammation and colitis-associated colon tumorigenesis[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(8): e1461301[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6136879/>. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1461301.
- [13] BANTIS A, GIANNOPOULOS A, GONIDI M, et al. Expression of p120, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value[J]. *Cytopathology*, 2004, 15(1): 25-31.
- [14] MATHEWS M B, BERNSTEIN R M, FRANZA B R Jr, et al. Identity of the proliferating cell nuclear antigen and cyclin[J]. *Nature*, 1984, 309(5966): 374-376.
- [15] LI S R, SHI D, ZHANG L Y, et al. Oridonin enhances the radiosensitivity of lung cancer cells by upregulating BAX and downregulating Bcl-2[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(6): 4859-4864[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6256844/>. DOI:10.3892/etm.2018.6803.
- [16] ROSHANRAVAN N, ASGHARIAN P, DARIUSHNEJAD H, et al. eryngium Billardieri induces apoptosis via bax gene expression in pancreatic cancer cells[J/OL]. *Adv Pharm Bull*, 2018, 8(4): 667-674 [2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6311640/>. DOI:10.15171/apb.2018.075.
- [17] BATTAGLIA R A, DELIC S, HERRMANN H, et al. Vimentin on the move: new developments in cell migration[J/OL]. *F1000Res*, 2018, 7: F1000 Faculty Rev-F1000 Faculty1796[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6241562/>. DOI: 10.12688/f1000research.15967.1.

- [18] VUORILUOTO K, HAUGEN H, KIVILUOTO S, et al. Vimentin regulates EMT induction by Slug and oncogenic H-Ras and migration by governing Axl expression in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2011, 30(12): 1436-1448. DOI:10.1038/onc.2010.509.
- [19] MATOZAKI T, NAKANISHI H, TAKAI Y. Small G-protein networks: their crosstalk and signal cascades[J]. *Cell Signal*, 2000, 12(8): 515-524.
- [20] MUROMOTO R, SEKINE Y, IMOTO S, et al. BART is essential for nuclear retention of STAT3[J]. *Int Immunol*, 2008, 20(3): 395-403. DOI:10.1093/intimm/dxm154.
- [21] ZHANG T L, LI S, ZHANG Y C, et al. Crystal structure of the ARL2-GTP-BART complex reveals a novel recognition and binding mode of small GTPase with effector[J]. *Structure*, 2009, 17(4): 602-610. DOI:10.1016/j.str.2009.01.014.
- [22] HU F Q, SUN X L, LI G, et al. Inhibition of SIRT2 limits tumour angiogenesis via inactivation of the STAT3/VEGFA signalling pathway[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2018, 10(1): 9[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6315023/>. DOI:10.1038/s41419-018-1260-z.
- [23] ZHANG W T, ZHANG J F, ZHANG Z W, et al. Overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 promotes epithelial-mesenchymal transition by activation of the IL-6/STAT3/PD-L1 pathway in bladder cancer[J/OL]. *Transl Oncol*, 2019, 12(3): 485-492[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307990/>. DOI:10.1016/j.tranon.2018.11.012.
- [24] KOBAYASHI A, KUBOTA S, MORI N, et al. Photoreceptor synaptic protein HRG4 (UNC119) interacts with Arl2 via a putative conserved domain[J]. *FEBS Lett*, 2003, 534(1/2/3): 26-32.
- [25] LEI B, CHAI W, WANG Z Y, et al. Highly expressed UNC119 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation through Wnt/ β -catenin signaling and predicts a poor prognosis[J/OL]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(10): 3123-3134[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656735/>.
- [26] LIU Z H, ZHANG Y F, XU Z D. UNC119 promotes the growth and migration of hepatocellular carcinoma via Wnt/ β -catenin and TGF- β /EMT signaling pathways[J]. *J BUON*, 2018, 23(1): 185-187.
- [27] IWASA H, SARKAR A, SHIMIZU T, et al. UNC119 is a binding partner of tumor suppressor Ras-association domain family 6 and induces apoptosis and cell cycle arrest by MDM2 and p53[J/OL]. *Cancer Sci*, 2018, 109(9): 2767-2780[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6125449/>. DOI:10.1111/cas.13706.
- [28] PENG R Q, MEN J L, MA R, et al. MiR-214 down-regulates ARL2 and suppresses growth and invasion of cervical cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3): 623-630. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.01.152.
- [29] LONG L M, HE B F, HUANG G Q, et al. MicroRNA-214 functions as a tumor suppressor in human colon cancer via the suppression of ADP-ribosylation factor-like protein 2[J/OL]. *Oncol Lett*, 2015, 9(2): 645-650[2019-02-22]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4301474/>. DOI:10.3892/ol.2014.2746.

[收稿日期] 2019-02-23

[修回日期] 2019-04-15

[本文编辑] 王映红