

PARP14 在胰腺癌中的表达及生物学功能研究

傅 跃,刘信春,陈秋阳,彭云鹏,郭 松,卫积书,苗 毅*

(南京医科大学第一附属医院胰腺中心,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:检测 PARP14 在胰腺癌中的表达及意义,并探讨其对胰腺癌细胞生物学功能的影响。方法:利用人类肿瘤相关的基因表达汇编(gene expression omnibus, GEO)和癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)中的胰腺癌基因表达谱数据,分析 PARP14 在胰腺癌及癌旁中的表达差异,并进一步通过 TCGA 数据库分析 PARP14 表达量与总体生存期和无病生存期的关系(Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验)。在人胰腺癌细胞株 BXPC-3 和 CFPAC-1 中干扰 PARP14 后,分别通过 CCK8 增殖实验和集落形成实验检测其对胰腺癌细胞增殖能力的影响。结果:GEO 数据显示 PARP14 在胰腺癌组织中的表达显著高于其在癌旁组织中的表达,差异具有统计学意义($P<0.001$)。TCGA 数据表明胰腺癌中高表达 PARP14 组患者的总体生存期显著低于低表达组的患者($P<0.05$)。体外实验表明,干扰 PARP14 后,胰腺癌细胞增殖能力明显降低($P<0.05$)。结论:PARP14 在胰腺癌中高表达并与预后负相关,且其高表达与胰腺癌细胞增殖能力相关,PARP14 可能成为胰腺癌预后预测及治疗的靶点。

[关键词] PARP14;胰腺癌;增殖

[中图分类号] R735.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)08-932-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20170803

Expression of PARP14 in PDAC and its biological function

Fu Yue, Liu Xinchun, Chen Qiuyang, Peng Yunpeng, Guo Song, Wei Jishu, Miao Yi*

(Pancreas Centre, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of PARP14 and its biological functions in pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). **Methods:** The public gene chip data of PDAC obtained from the Gene Expression Omnibus (GEO) database and the Cancer Genome Atlas (TCGA) database were used to analyze the expression of PARP14 between pancreatic tumors and its adjacent tissues. The Kaplan-Meier method and Log rank test were used to assess survival analysis according to PARP14 expression in PDAC from TCGA. The biological role of PARP14 in regulating the proliferation of PDAC cells was evaluated by CCK-8 assay and colony formation experiment in BXPC-3 and CFPAC-1 cells transfected with PARP14 siRNAs. **Results:** The expression level of PARP14 in PDAC tissues were higher than that in the adjacent tissues or healthy controls according to the GEO databases ($P<0.001$). TCGA database further revealed that higher expression of PARP14 was significantly associated with poorer survival of PDAC patients ($P<0.05$). Besides, PARP14 siRNAs were successfully transfected into PDAC cells BXPC-3 and CFPAC-1, and transfection with PARP14 siRNAs significantly suppressed proliferation of PDAC cells ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of PARP14 is up-regulated in PDAC tissues and high expression of PARP14 predicts poor survival, suggesting its role as a potential oncogene in PDAC.

[Key words] PARP14; pancreatic ductal adenocarcinoma; proliferation

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(08):932-937]

胰腺导管细胞腺癌(胰腺癌)是恶性程度极高的实体肿瘤,预后差,5 年生存率不及 8%,中位生存期仅为 6 个月^[1]。我国胰腺癌位列男性恶性肿瘤发病

率的第 8 位,人群恶性肿瘤死亡率的第 7 位,并呈现快速上升趋势^[2]。目前手术切除仍然是胰腺癌唯一有效的治疗方法,但由于该病起病隐匿,大多数患者确诊时已处于中晚期而无手术切除指征^[3]。因此,迫切需要发现可用于胰腺癌诊断的分子标志物,对提高胰腺癌的诊断和改善患者的预后具有重要意义。

多聚(腺苷二磷酸核糖)聚合酶 14[poly (ADP-

[基金项目] 国家自然科学基金(81672449,81272239);江苏省自然科学基金(BK20161590)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:miaoyi@njmu.edu.cn

ribose) polymerase-14, PARP14],是多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARPs)家族中的一员。其研究以往集中在血液系统,如 PARP14 通过抑制 Caspase 凋亡通路及调节 B 细胞生存因子的表达,从而在鼠初级 B 细胞中转导生存信号,并且通过持续过表达促癌基因 c-Myc 促进 B 细胞淋巴瘤的发生发展^[4-5]。另外有研究学者发现,PARP14 的表达水平与人多发性骨髓瘤的进展正相关,并与其患者的预后呈负相关^[6]。实体肿瘤研究领域,在人纤维肉瘤研究中,PARP14 可调节磷酸葡萄糖异构酶的富集,通过糖代谢影响肿瘤的进展^[7]。此外,新近研究表明在肝癌中,PARP14 可通过抑制 PKM2 磷酸化和活化以促进肝癌细胞的 Warburg 效应,从而促进肝癌的恶性生物学行为^[8]。但是,PARP14 在胰腺癌中的研究尚无报道。因此,本研究拟探讨 PARP14 在胰腺癌中的表达及临床意义,并初步探索 PARP14 在胰腺癌中的生物学功能。

1 材料和方法

1.1 材料

从 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo>)下载胰腺癌相关的数据,包括 GSE62452 数据集(GSE62452 cohort)、GSE62165 数据集(GSE62165 cohort)、GSE28735 数据集(GSE28735 cohort)、GSE15471 数据集(GSE15471 cohort)。其中,GSE62452 数据集由 Hussain SP 提交,包含 69 例胰腺癌组织及 61 例癌旁组织^[9],GSE62165 数据集由 Janky R 提交,包含 118 例胰腺癌样本及 13 例健康胰腺组织^[10],GSE28735 数据集由 Hussain SP 提交,包含 45 对胰腺癌组织样本^[11],GSE15471 数据集由 Badea L 提交,包含 36 对胰腺癌组织样本^[12]。从 TCGA 数据库(<http://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>)下载 TCGA 胰腺癌数据集(TCGA cohort),包含 178 例胰腺癌组织样本及 5 例癌旁组织样本,并附有详细的临床信息。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和 siRNA 转染

人胰腺癌细胞株(SW1990、BXPc-3、CFPAC-1、PANC-1、MIAPACA-2、COLO357 购自中国科学院上海细胞库)和正常胰腺导管上皮细胞 HPNE(ATCC,美国),培养于含 10%胎牛血清(Gibco 公司,美国),1%青霉素-链霉素(南京碧云天公司)的 DMEM 高糖培养基(Gibco 公司,美国)中,置于 37℃、5%CO₂ 饱和湿度条件下培养,于对数生长期开始实验。按照

说明书使用转染试剂 Lipofectamine 3000(Invitrogen 公司,美国)转染 PARP14-NC 和 PARP14-siRNAs(上海吉玛公司)于人胰腺癌细胞中。转染前 12 h,将细胞以 3×10⁵ 个/孔接种于 6 孔板中。转染时,每孔先将 50 pmol PARP14-siRNA 与 4 μL Lipofectamine 3000 分别加至 125 μL Opti-MEM(Gibco 公司,美国)中,5 min 后将两者轻轻混合,室温孵育 5 min 后加入到各个孔中,PARP14-NC 作为对照。在培养箱中培养 48 h 即可进行下一步实验。RT-PCR 和 Western blot 检测 PARP14 在转染前后细胞中的表达状况,检测 PARP14 siRNAs 瞬时转染效果。PARP14-siRNAs 及 PARP14-NC 序列如下:PARP14-Si-1 正向 5'-GGUCCCAACUCAGUGGUAATT-3',反向 5'-UUACCACUGAGUUGGACCTT-3';PARP14-Si-2 正向 5'-GCAAAUGCUCAGUGCCUUATT-3',反向 5'-UAAGGCACUGAGCAUUUGCTT-3';PARP14-NC 正向 5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3',反向 5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'。

1.2.2 RT-PCR

按照说明书步骤用 TRIzol 试剂盒(Invitrogen 公司,美国)提取收集细胞总 RNA,对 D(260 nm)/D(280 nm)在 1.8~2.0 之间的 RNA 样本进行逆转录,利用 PrimeScript 逆转录试剂盒(TaKaRa 公司,日本)将总 RNA 逆转录为 cDNA,反应条件为 37℃ 15 min、85℃ 5 s,将反应产物置于 4℃ 冰箱中保存备用。下一步按照 SYBR Premix PCR 试剂盒(TaKaRa 公司,日本)说明书进行实验,设置 3 个复孔,反应条件:50℃ 5 min,95℃ 10 min,45 个循环(95℃ 15 s,60℃ 2 min)。实时荧光定量 PCR 反应 7900HT 型荧光定量 PCR 仪(ABI 公司,美国)上完成,结果用 ΔC_T 求基因相对表达量,分析 PARP14 mRNA 的水平,β-actin 设为内参。PARP14 和 β-actin 引物序列如下:PARP14 正向 5'-TGTTAGTGGAGAACATAAGTGGC-3',反向 5'-TG-AATGCTGCTTGGTACAATCAT-3';β-actin 正向 5'-AGCGAGCATCCCCAAAGTT-3',反向 5'-GGGCACG-AAGGCTCATCATT-3'。

1.2.3 Western blot

按照总蛋白提取试剂盒(南京碧云天公司)说明书步骤提取总蛋白,-20℃ 保存备用。SDS-PAGE 分离,再转移至 PVDF 膜,5%脱脂奶粉室温封闭 2 h,加入一抗 β-actin(Abcam 公司,美国)和 PARP14(Sigma 公司,美国)后,4℃ 孵育过夜。次日 TBST 洗膜 3 次,二抗室温孵育 2 h。TBST 再次洗膜后凝胶图像处理系统进行 ECL 显影,β-actin 作为内参,分析各组条

带吸光度值。

1.2.4 CCK8 法检测细胞活性

转染 48 h 后,胰酶消化液(南京碧云天公司)消化后,用 DMEM 培养基重悬制成单细胞悬液,铺 96 孔板,每孔 1 000 个细胞,并设置调零组,每组设 5 个复孔。待细胞贴壁后每天取 1 组细胞按照 CCK8 试剂盒(南京碧云天公司)说明书,每孔加入 CCK8 溶液 10 μ L,3 h 后在酶标仪上测定各孔在 490 nm 下的吸光度值,连续测量 5 d。期间,每 48 h 换液 1 次。

1.2.5 平板克隆集落形成实验

转染 48 h 后,胰酶消化液(南京碧云天公司)消化后,用 DMEM 培养基重悬制成单细胞悬液,接种于 6 孔板(500 个/孔),每组设 3 个重复孔,当 6 孔板上出现肉眼可见的克隆时终止培养。PBS 清洗后,以 4%多聚甲醛溶液固定细胞,结晶紫(南京碧云天公司)

染色。

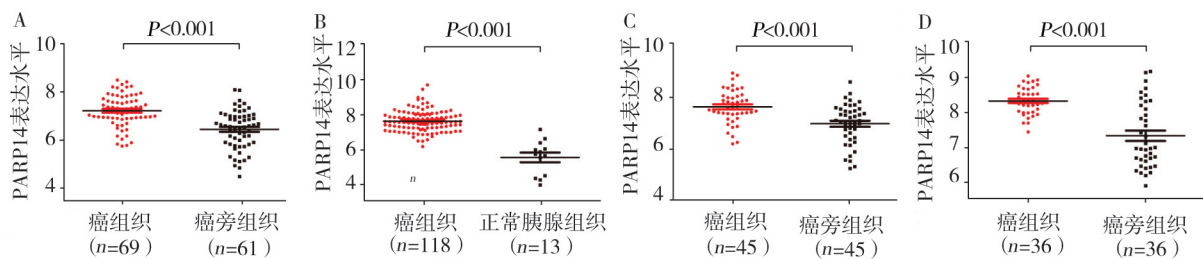
1.3 统计学方法

GEO 数据分析通过 R 处理(<http://www.r-project.org>)。两实验样本间的比较采用 *t* 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 检验法。所有实验重复 3 次。使用 SPSS22.0 软件处理实验数据,所有数据均采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PARP14 在胰腺癌组织中表达上调

GEO 胰腺癌基因表达谱数据结果显示,PARP14 在胰腺癌组织中表达均明显高于其在癌旁组织中的表达,差异均具有统计学意义($P<0.001$,图 1)。



A:GSE62452 芯片;B:GSE62165 芯片;C:GSE28735 芯片;D:GSE15471 芯片。

图 1 PARP14 在 GEO 数据中胰腺癌组织及癌旁组织中的表达水平比较

Figure 1 Expression of PARP14 in PDAC tissues

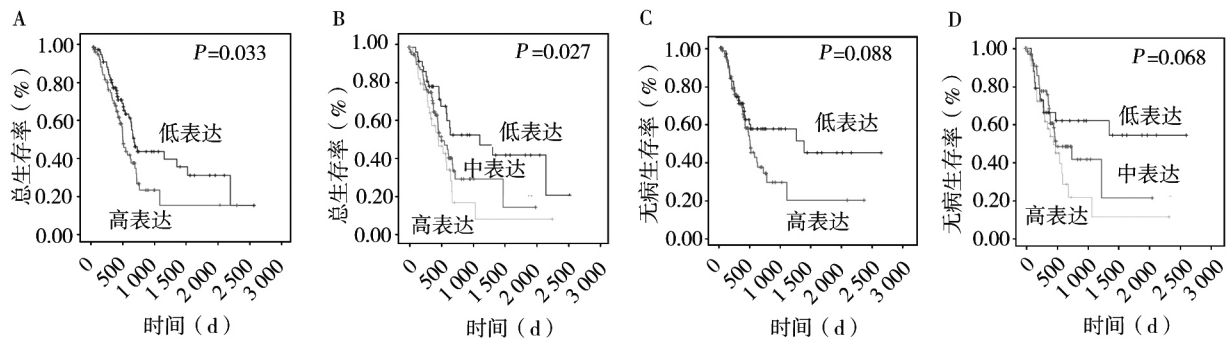
2.2 胰腺癌组织 PARP14 的表达量与预后明显相关

通过 TCGA 数据库选取 163 例患者,依据胰腺癌组织 PARP14 表达量中位数分为高、低表达组或者依据其四分位数分为高、中、低表达组,分别进行总生存期和无病生存期的生存分析。结果显示:①若按照中位数分组,PARP14 高表达组总生存期:(753.422 \pm 122.578)d($n=81$),无病生存期:(795.744 \pm 143.505)d($n=71$);PARP14 低表达组总生存期:(1 156.009 \pm 136.694)d($n=82$),无病生存期:(1 400.935 \pm 171.392)d($n=67$)。②若按照四分位数分组,PARP14 高表达组总生存期:(628.309 \pm 128.802)d($n=41$),无病生存期:(628.355 \pm 150.231)d($n=34$);PARP14 中表达组总生存期:(817.345 \pm 108.422)d($n=82$),无病生存期:(868.865 \pm 154.094)d($n=68$);PARP14 低表达组总生存期:(1 338.394 \pm 183.507)d($n=40$),无病生存期:(1 561.481 \pm 212.816)d($n=36$)。上述结果表明 PARP14 表达水平与总生存期显著相关(中位数分

组 $P=0.033$ 和四分位数分组 $P=0.027$,图 2),PARP14 表达量越高,预后越差。但 PARP14 表达量与无病生存期不具备统计学差异(中位数分组 $P=0.088$ 和四分位数分组 $P=0.068$,图 2)。

2.3 干扰 PARP14 明显抑制胰腺癌细胞增殖

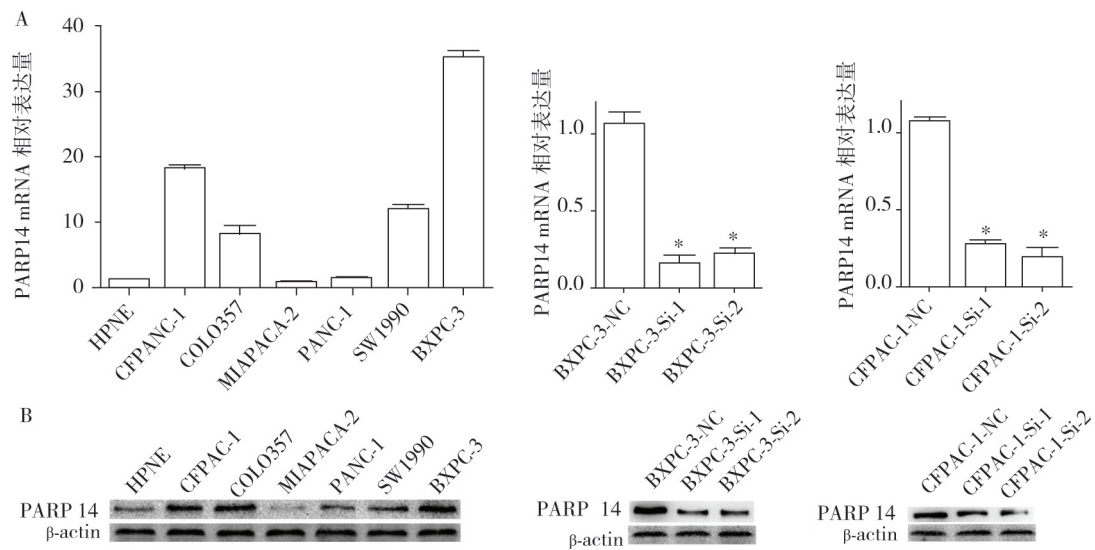
RT-PCR 和 Western blot 结果表明在胰腺癌细胞株中,相比于正常胰腺导管上皮细胞,胰腺癌细胞株中 PARP14 表达明显升高,其中 BXPC-3 及 CFPAC-1 中 PARP14 表达量最高(图 3),用于下一步的实验。通过 siRNAs 瞬时转染胰腺癌细胞 BXPC-3 和 CFPAC-1,48 h 后,RT-PCR 和 Western blot 验证显示 PARP14 干扰效果明显($P<0.01$,图 3)。干扰胰腺癌细胞 BXPC-3 和 CFPAC-1 中 PARP14 表达后,通过 CCK8 增殖实验发现,相比于对照组,细胞增殖能力显著减弱($P<0.01$,图 4)。同样,平板克隆集落形成实验也证明,干扰 PARP14 后明显降低细胞增殖能力($P<0.05$,图 5)。



A,C:PARP14 表达量中位数分组;B,D:PARP14 表达量四分位数分组。

图 2 PARP14 表达与胰腺癌患者预后的关系

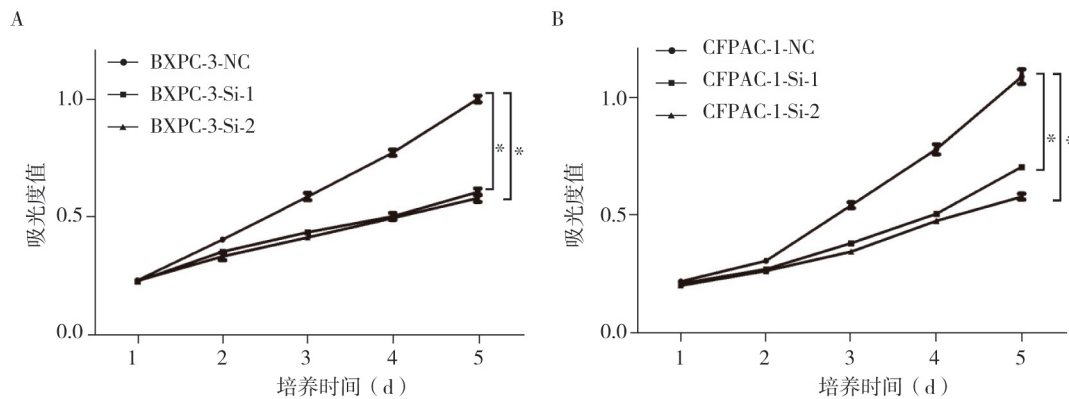
Figure 2 Correlation between PARP14 expression and survival of patients



A:RT-PCR 分析胰腺癌细胞株中 PARP14 表达量及 PARP14 siRNAs 在 BXPC-3 和 CFPAC-1 中的干扰效果;B:Western blot 分析胰腺癌细胞株中 PARP14 表达量及 PARP14 siRNAs 在 BXPC-3 和 CFPAC-1 中的干扰效果。与 NC 组比较,* $P < 0.01$ 。

图 3 PARP14 在胰腺癌细胞株中的表达及 siRNAs 干扰 PARP14 表达

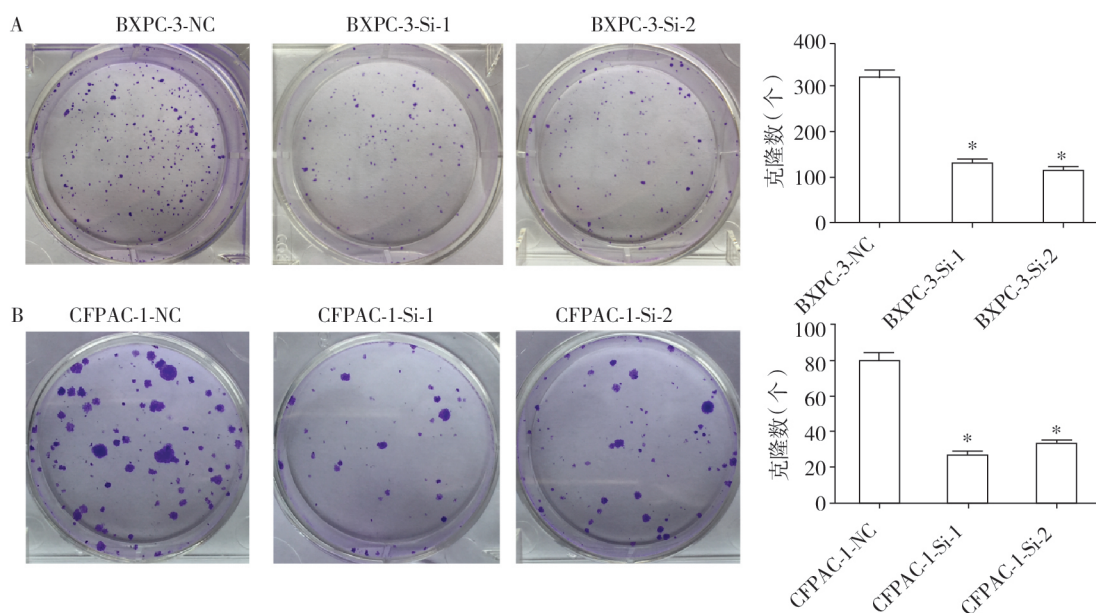
Figure3 PARP14 expression in PDAC cell lines and its expression was inhibited by siRNAs in BXPC-3 and CFPAC-1



A:干扰 PARP14 明显抑制 BXPC-3 增殖;B:干扰 PARP14 明显抑制 CFPAC-1 增殖。与 NC 组比较,* $P < 0.01$ 。

图 4 CCK8 增殖实验表明干扰 PARP14 明显抑制胰腺癌细胞增殖

Figure 4 Transfection of PARP14 siRNAs inhibited proliferation of PDAC cells by CCK8 assays



A:干扰 PARP14 明显抑制 BXPC-3 增殖;B:干扰 PAPR14 显著抑制 CFPAC-1 增殖。与 NC 组比较,* $P<0.05$ 。

图 5 集落形成实验表明干扰 PARP14 明显降低胰腺癌细胞增殖

Figure 5 Transfection of PARP14 siRNAs inhibited proliferation of PDAC cells through colony formation experiments

3 讨论

PARP 最初被定义为 DNA 损伤感受器蛋白,识别并结合 DNA 损伤缺口,启动 DNA 修复^[13]。在多种疾病发病过程中扮演重要因子,如心血管疾病、神经退行性疾病和肿瘤等^[14]。随着研究的深入,PARPs 被认为可广泛调节多种分子生物学过程,如基因转录、有丝分裂调节等。近些年研究表明,PARPs 参与胰腺癌和胰腺炎的发生发展,并且抑制 PARPs 被认为是治疗胰腺癌和胰腺炎的有效治疗方式^[14]。如临床前鼠模型实验证明通过基因敲除 PARP 或者药物抑制 PARP,胰腺炎症症状明显减轻^[15-17]。此外,多个临床实验表明 PARP 抑制剂对胰腺癌患者的治疗有效^[18-19]。

PARPs 家族有 18 个成员,其中 PARP-1 首先被发现且研究最深入,其在 DNA 和染色质修复、炎症保护中的作用已经被公认^[13]。PARP14 是新近认识的家族成员之一,作为生物信号传递的转录辅因子及 STAT6 转录激活因子而被发现^[20]。但是与 PARP-1 催化多聚腺苷二磷酸核糖基化不同,PARP14 一般催化单个腺苷二磷酸核糖基化^[21],同时,PARP14 也是 PARPs 家族蛋白中宏多聚(腺苷二磷酸核糖)聚合酶(macroPARPs)子家族中的一员,推测其可调节蛋白分子之间的泛素化及 ADP 聚合酶作用^[22]。Iansante 等^[8]发现 PARP14 在肝癌、胶质母细胞瘤、

胃癌、乳腺癌及肺癌组织呈现高表达状态,且认识到 PARP14-JNK1-PKM2 轴可通过瓦伯格效应调节肝癌细胞凋亡与代谢,提示 PARP14 可以作为肝癌的治疗靶标。但是,目前缺乏关于 PARP14 在胰腺癌中的相关研究,因此深入探讨其在胰腺癌中的表达及可能的生物学功能是非常有意义的。

本研究主要探讨 PARP14 在胰腺癌中的表达及初步探索其生物学功能。首先,利用并分析 GEO 数据库中胰腺癌组织与癌旁组织中 PARP14 的表达差异,结果提示 PARP14 在胰腺癌组织中高表达。另外,TCGA 数据库分析表明 PARP14 表达水平与胰腺癌患者的预后负相关。上述结果显示异常表达的 PARP14 可能在胰腺癌中发挥着癌基因作用。随后,本研究选取了胰腺癌细胞株中 PARP14 表达最高的细胞 BXPC-3 和 CFPAC-1,通过小干扰 RNA 技术干扰 PARP14 后检测细胞增殖能力,CCK-8 增殖实验和平板克隆集落形成实验结果证明干扰 PARP14 后明显降低 BXPC-3 和 CFPAC-1 的增殖能力。

综上所述,本研究通过 GEO 及 TCGA 数据库分析研究发现,PARP14 在胰腺癌组织中高表达,且 PARP14 高表达提示患者预后不良,并进一步在细胞水平证实干扰 PARP14 后明显降低胰腺癌细胞的增殖能力,提示 PARP14 可能成为胰腺癌治疗的潜在靶点。然而本研究也存在明显缺陷,PARP14 的表达差异及预后分析仅通过 GEO 及 TCGA 数据库,并

无国内大样本数据加以验证,细胞实验只是简单分析了 PARP14 在细胞增殖方面的生物学功能。下一步将基于本中心胰腺生物库,通过组织芯片免疫组化和组织 cDNA RT-PCR 分析胰腺癌中 PARP14 的表达差异,并分析其与临床资料的相关性。此外,还需要进一步深入研究 PARP14 在胰腺癌中的生物学作用及机制。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016,66(1):7-30
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*,2016,66(2):115-132
- [3] 刘怀泽,俞婷婷,程 雁. PIAS1 通过调控 Sonic hedgehog 信号通路使胰腺癌细胞 SW1990 获得对吉西他滨的耐药性[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*,2016,36(7):769-773,782
- [4] Cho SH, Ahn AK, Bhargava P, et al. Glycolytic rate and lymphomagenesis depend on PARP14, an ADP-ribosyltransferase of the B aggressive lymphoma (BAL) family [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2011,108(38):15972-15977
- [5] Cho SH, Goenka S, Henttinen T, et al. PARP-14, a member of the B aggressive lymphoma family, transduces survival signals in primary B cells[J]. *Blood*,2009,113(11):2416-2425
- [6] Barbarulo A, Iansante V, Chaidos A, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase family member 14 (PARP14) is a novel effector of the JNK2-dependent pro-survival signal in multiple myeloma[J]. *Oncogene*,2013,32(36):4231-4242
- [7] Yanagawa T, Funasaka T, Tsutsumi S, et al. Regulation of phosphoglucose isomerase/autocrine motility factor activities by the poly (ADP-ribose) polymerase family-14 [J]. *Cancer Res*,2007,67(18):8682-8689
- [8] Iansante V, Choy PM, Fung SW, et al. PARP14 promotes the Warburg effect in hepatocellular carcinoma by inhibiting JNK1-dependent PKM2 phosphorylation and activation[J]. *Nat Commun*,2015,6:7882
- [9] Yang S, He P, Wang J, et al. A novel MIF signaling pathway drives the malignant character of pancreatic cancer by targeting NR3C2[J]. *Cancer Res*,2016,76(13):3838-3850
- [10] Janky R, Binda MM, Allemeersch J, et al. Prognostic relevance of molecular subtypes and master regulators in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *BMC Cancer*,2016,1(16):1-15
- [11] Zhang G, He P, Tan H, et al. Integration of metabolomics and transcriptomics revealed a fatty acid network exerting growth inhibitory effects in human pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*,2013,19(18):4983-4993
- [12] Badea L, Herlea V, Dima SO, et al. Combined gene expression analysis of whole-tissue and microdissected pancreatic ductal adenocarcinoma identifies genes specifically overexpressed in tumor epithelia[J]. *Hepatogastroenterology*,2008,55(88):2016-2027
- [13] Yelamos J, Farres J, Llacuna L, et al. PARP-1 and PARP-2: New players in tumour development[J]. *Am J Cancer Res*,2011,1(3):328-346
- [14] Martinez-Bosch N, Fernandez-Zapico ME, Navarro P, et al. Poly (ADP-ribose) polymerases: new players in the pathogenesis of exocrine pancreatic diseases[J]. *Am J Pathol*,2016,186(2):234-241
- [15] Mota R, Sanchez-Bueno F, Berenguer-Pina JJ, et al. Therapeutic treatment with poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors attenuates the severity of acute pancreatitis and associated liver and lung injury[J]. *Br J Pharmacol*,2007,151(7):998-1005
- [16] Mota RA, Sanchez-Bueno F, Saenz L, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates the severity of acute pancreatitis and associated lung injury[J]. *Lab Invest*,2005,85(10):1250-1262
- [17] Yu J, Deng W, Wang W, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates acute kidney injury in sodium taurocholate-induced acute pancreatitis in rats[J]. *Pancreas*,2012,41(8):1299-1305
- [18] Fogelman DR, Wolff RA, Kopetz S, et al. Evidence for the efficacy of Iniparib, a PARP-1 inhibitor, in BRCA2-associated pancreatic cancer[J]. *Anticancer Res*,2011,31(4):1417-1420
- [19] Karnak D, Engelke CG, Parsels LA, et al. Combined inhibition of Wee1 and PARP1/2 for radiosensitization in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*,2014,20(19):5085-5096
- [20] Goenka S, Kaplan MH. Transcriptional regulation by STAT6[J]. *Immunol Res*,2011,50(1):87-96
- [21] Kleine H, Poreba E, Lesniewicz K, et al. Substrate-assisted catalysis by PARP10 limits its activity to mono-ADP-ribosylation[J]. *Mol Cell*,2008,32(1):57-69
- [22] Dani N, Stilla A, Marchegiani A, et al. Combining affinity purification by ADP-ribose-binding macro domains with mass spectrometry to define the mammalian ADP-ribosyl proteome[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2009,106(11):4243-4248

[收稿日期] 2017-01-13