

## RBM4a 基因表达与功能研究进展

雍红梅<sup>1</sup>, 周学义<sup>1</sup>, 赵 薇<sup>2</sup>, 冯振卿<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>徐州医科大学附属淮安医院肿瘤内科, 江苏 淮安 223002; <sup>2</sup>南京医科大学国家卫计委抗体技术重点实验室, 江苏 南京 211166

**[摘要]** RNA结合基序4(RNA-binding motif 4, RBM4)是一个参与不同细胞生物学过程的RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP),其结构包含两个RNA识别基序和一个CCHC型锌指结构。RBM4表达于多种组织,参与前体mRNA的选择性剪接、翻译控制和RNA沉默等转录后基因调控过程。RBM4具有多种生物学功能,包括维持胚胎和性腺发育、控制昼夜节律及介导细胞分化等。RBM4的表达异常可导致多种疾病的发生,特别是与肿瘤的关系密切,但具体分子机制尚需进一步研究。文章就RBM4的相关研究进展作一综述。

**[关键词]** RBM4; 选择性剪接; 翻译控制; RNA沉默; 疾病

**[中图分类号]** R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2018)07-1009-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20180727

### Research progress of RBM4 gene expression and function

Yong Hongmei<sup>1</sup>, Zhou Xueyi<sup>1</sup>, Zhao Wei<sup>2</sup>, Feng Zhenqing<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology, Huai'an Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Huai'an 223002; <sup>2</sup>Key Laboratory of Antibody Technique of National Health and Family Planning Commission, NMU, Nanjing 211166, China

**[Abstract]** RNA-binding motif 4 (RBM4) is an RNA-binding protein (RBP) that involves in different cell biological processes. Its structure contains two RNA recognition motifs and a CCHC-type zinc finger. RBM4 is expressed in a variety of tissues, at least in the process of post-transcriptional gene regulation, such as selective splicing of precursor mRNA, translational control and RNA silencing. RBM4 has a variety of biological functions, including maintaining embryonic and gonadal development, controlling circadian rhythms and mediating cell differentiation. Abnormal expression of RBM4 can lead to the occurrence of multiple diseases, especially in relation to tumors, but the specific mechanism needs further study. This article will review the research progress of RBM4.

**[Key words]** RBM4; selective splicing; translation control; RNA silencing; disease

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(07):1009-1013]

RNA结合基序4(RNA-binding motif 4, RBM4)最初称为Lark,是首先在果蝇中被鉴定出来的RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBP)。其在果蝇整个发育过程中都有所表达<sup>[1]</sup>,在人类成人组织中也普遍表达。RBM4能在细胞质与细胞核之间穿梭,但主要集中在表达在核仁和核内斑点(speckles)<sup>[2]</sup>。RBM4作为一种剪接因子,起初发现是在性腺发育和精子发生过程中起重要作用。近几年来,研究人员发现RBM4

参与了多种肿瘤的发生发展。已知RBM4存在RBM4a和RBM4b两种形式,但到目前为止只对RBM4a进行了研究,因此本文综述仅限于这种类型。

#### 1 RBM4a的结构

哺乳动物的Lark被称为RBM4,它在进化过程中高度保守<sup>[3]</sup>。人类RBM4基因与小鼠基因有95%的同源性,与非洲爪蟾属有53%的同源性。目前文献报道哺乳动物中RBM4有两种形式——RBM4a和RBM4b,它们的结构和序列非常相似。在人类,两者都位于11q13染色体上;而在小鼠,两者都位于19A染色体上。两者相似的序列表明它们通过基因

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81201596);江苏省青年医学人才(QNRC2016425);淮安市社会发展项目(HAS2015009-2)

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

复制产生,有趣的是,整个RBM4a基因位于RBM4b的内含子2内<sup>[4]</sup>。

RBM4a含有两个N末端RNA识别基序(RNA recognition motifs, RRM)、一个CCHC型锌指结构和一个C末端,可编码含有364个氨基酸序列的蛋白。两个N末端RRMs分别被命名为RRM1和RRM2,C末端与RBM4a结构中的其他序列没有同源性,但拥有3个富含丙氨酸序列的延伸<sup>[3-4]</sup>(图1)。C末端对于RBM4a与其他蛋白质之间的相互作用及RBM4a正确定位到细胞核至关重要,它的结构类似于富含丝氨酸/精氨酸(serine/arginine-rich, SR)蛋白的RS域<sup>[4-5]</sup>,该结构域的特点是含有丰富的丝氨酸及精氨酸重复序列。研究表明RRMs以及C末端对于RBM4a的剪接功能也是至关重要的<sup>[5]</sup>,RRM2对于核仁表达必不可少<sup>[3]</sup>。虽然对于RBM4a的锌指结构尚未鉴定出具体生物学功能,但有研究表明其在果蝇中能与RRM2结构域协同抑制翻译过程<sup>[6]</sup>。

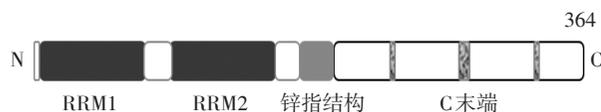


图1 RBM4a结构示意图

Figure 1 Schematic diagram of RBM4a structure

## 2 RBM4a的表达与激活

RBM4a表达于多种组织,尤其在睾丸、卵巢、心脏和胰腺中表达更强,但在骨骼肌及脑组织中的表达,小鼠与人有差异。在小鼠骨骼肌中RBM4a呈低表达,然而,在人类骨骼肌中RBM4a却明显高表达<sup>[7-8]</sup>;2007年Kojima等<sup>[7]</sup>报道RBM4a在小鼠下丘脑控制昼夜循环节律的视交叉上核中表达,这结果与果蝇中较早发现的结果一致,但人脑切片显示在额叶皮层和海马中RBM4a的表达信号强烈。

在果蝇中,RBM4a染色结果显示RBM4a在腹侧神经系统中的神经分泌细胞的细胞质中表达,而在细胞核中不表达<sup>[9]</sup>。在哺乳动物细胞中,RBM4a在细胞核和细胞质中均有表达,但主要集中表达在核仁和核内斑点,并且可与SR-蛋白共定位<sup>[3-4]</sup>。像许多RNA加工蛋白一样,RBM4a也有动态的激活表达模式,它与SR2蛋白结合后被激活,然后由细胞质转移至细胞核,一旦进入细胞核,它首先转移到核斑,然后移动到核仁<sup>[3]</sup>。Markus团队研究发现SR-蛋白质、hnRNPs、核仁RBP也能够在细胞核和细胞质之间快速穿梭<sup>[3]</sup>,但这些蛋白质与RBM4a激活表达之间是否有关尚不清楚。

## 3 RBM4a与基因转录后调控

### 3.1 在选择性剪接中的作用

选择性剪接是指从一个mRNA前体中通过不同的剪接方式产生不同的mRNA剪接异构体的过程,也称可变剪接。选择性剪接的类型包括外显子遗漏性剪接、外显子互斥剪接、5'选择性剪接、3'选择性剪接和内含子保留剪接。其中最常见的是外显子遗漏性剪接,也就是在成熟的mRNA中跳过外显子。

最初研究发现RBM4a在体内外剪接模型中能够调节5'选择性剪接和外显子剪接<sup>[4-5,8]</sup>,随后发现RBM4a通过结合或跳过外显子从而成为一种激活剂和阻遏物<sup>[4-5,8]</sup>。Tarn团队研究发现RBM4a能够结合到骨骼肌特异性同种型( $\alpha$ -原肌球蛋白)中富含CU的内含子上,首次证明RBM4a能够结合到前体mRNA上<sup>[9]</sup>。该团队进一步研究发现,RBM4a以与嘧啶结合(pyrimidine tract binding, PTB)蛋白拮抗的方式调节这种同种型,PTB是另一种RBP,参与RNA加工的多个方面<sup>[9]</sup>。研究者推测RBM4a和PTB可能竞争结合相同的顺式作用元件<sup>[10]</sup>。

RBM4a与内含子元件的结合是通过其与Tau的外显子10的5'剪接位点下游富含嘧啶的序列相互作用来证实<sup>[9]</sup>,Tau对于神经元存活和功能至关重要的微管相关蛋白。研究显示RBM4a的作用非常类似于剪接因子9G8。9G8含有一个RRM结构域、一个锌指结构和一个RS结构域。两者都能促进 $\alpha$ -原肌球蛋白外显子的表达,但RBM4a促进外显子10的表达,而9G8却能抑制外显子10的表达<sup>[11]</sup>。这两个RBP如何相互关联是一个有趣的问题,尚需进一步研究来证实。

Markus等<sup>[5]</sup>已经发现RBM4a存在于支原体中,并能够通过影响小基因选择性剪接位点的选择从而影响运动神经元2(SMN2)和SRp20的生存。有趣的是,这种剪接效应被肾母细胞瘤1(Wilms' tumor 1, WT1)抑制,而WT1能够直接与RBM4a结合。WT1是另一种多功能蛋白质,包括两个主要亚型:WT1(+KTS)和WT1(-KTS)。WT1的转录功能主要依赖于WT1(-KTS),而WT1(+KTS)与转录后过程相关<sup>[12]</sup>。研究发现只有WT1(+KTS)能与RBM4a结合并抑制其剪接效应<sup>[5]</sup>,这些研究表明RBM4a在选择性剪接调节中的功能取决于其他RNA加工因子,或者与这些因素协同来实现。

### 3.2 在翻译中的作用

RBM4a通过稳定真核翻译起始因子4F(eukary-

otic translation initiation factor 4F, eIF4A)复合物及直接与 Period1 (Per1)结合在翻译中发挥重要作用。如上所述,内源性RBM4a可以在细胞质和细胞核之间快速穿梭<sup>[4]</sup>。细胞应激能够诱导RBM4a在丝氨酸309处磷酸化并通过MKK<sub>3/6</sub>-p38信号通路将其靶向细胞质内的应激颗粒<sup>[13]</sup>。在正常条件下,RBM4a抑制Cap依赖性翻译,而在应激刺激状态下,磷酸化的RBM4a通过整合游离的eIF4A/4G复合物从而稳定eIF4A起始复合物,进一步激活内部核糖体进入位点(internal ribosome entry site, IRES)介导的翻译。IRES介导的翻译能够促进多种应激因子的表达,表明RBM4a可能是一种与应激相关的翻译调控子。Per1为重要的昼夜节律钟基因,小鼠RBM4a通过Cap/poly(A)-依赖的方式调节mPer1的表达<sup>[7]</sup>。RBM4a能够直接与Per1的3'-UTR端结合,进一步证实了其在翻译中的功能。

### 3.3 在RNA沉默中的作用

一个意想不到的发现是RBM4a可能在microRNA(miRNA)介导的基因调节中具有作用。蛋白质组学研究发现RBM4a与Argonaute(Ago)蛋白家族的两个成员——Ago1和Ago2关系密切,这两个成员位于Ago信使核糖核蛋白(mRNP)复合物上<sup>[14]</sup>。该关联是RNase敏感的,表明不仅是蛋白质彼此相互作用,而且它们能与同样的RNA结合。RBM4a的敲低导致容纳miR-21靶点的3'-UTR端荧光素酶报告基因的显著上调,表明RBM4a能够调节miRNA所介导的RNA切割。研究者使用许多不同的天然miRNA靶点重复这个实验获得了类似的实验结果,表明RBM4a的这种作用最可能涉及与miRNA直接相互作用<sup>[14]</sup>。因此,RBM4a在翻译调控中的功能至少部分是通过与miRNA的相互作用来实现的。

## 4 RBM4a的生物学功能

### 4.1 维持果蝇的胚胎发育和控制昼夜节律

在果蝇,母系遗传的RBM4a对胚胎发育<sup>[15]</sup>和控制昼夜节律时钟输出通路<sup>[10]</sup>至关重要。RBM4a mRNA在胚胎发育的前2h内含量丰富,表明系母系遗传。也可以在发育的卵室细胞内检测到RBM4a。采用“FLP-DFS”技术消除种系内的RBM4a母体成分,缺乏母体成分的未受精和受精卵表现出“脆弱”的表型。此外,受精卵的分化出现异常,表现为大多数胚胎停止发育。RBM4a通过靶向几种RNA来控制昼夜节律计时<sup>[16]</sup>。然而,目前还不知道RBM4a是否在哺乳动物的发育或特定生物过程中起重要作用。

### 4.2 维持正常的性腺发育和精子发生

在正常睾丸、生育力下降的睾丸以及睾丸肿瘤中,RBM4a与细胞周期蛋白A1(cyclin A1)水平相关<sup>[17]</sup>。cyclin A1的表达具有组织特异性,在睾丸中高表达,并且是精子发生所必需的。研究发现,RBM4a与cyclin A1相互作用,并被cyclin A1-CDK2磷酸化<sup>[17]</sup>。还有研究报道WT1与RBM4a结合对于正常的性腺发育和精子发生必不可少<sup>[18]</sup>。但是,RBM4a在维持正常性腺发育和精子发生过程中的机制还需要进一步研究。

### 4.3 介导细胞分化

RBM4a在肌细胞、胰腺细胞及神经元细胞的分化过程中具有重要作用。

RBM4a蛋白参与肌细胞中的前体mRNA剪接调节和翻译调控从而介导肌细胞分化。在肌细胞分化期间,RBM4a通过选择性剪接偶联无义介导的衰变(nonsense mediated decay, NMD)部分调节嘧啶结合蛋白/多聚嘧啶结合蛋白(PTB/nPTB)的表达水平,并促进某些肌细胞中特异性剪接分子亚型的表达,如胰岛素受体和 $\alpha$ -原肌球蛋白<sup>[19]</sup>。此外,Lin等<sup>[20]</sup>研究报道RBM4a在肌发生期间能够瞬时转位到细胞质中,并直接与Ago2相互作用从而参与翻译调控。

Lin等<sup>[21]</sup>报道RBM4a通过选择性剪接改变转录因子Isl1和Pax4亚型的平衡促进胰岛素基因的表达。此外,RBM4a还可介导葡萄糖诱导的胰岛素表达和胰岛素受体亚型之间的转换。这些结果表明RBM4a可通过选择性剪接作用来促进胰腺细胞的分化和内分泌功能。

Tarn等<sup>[22]</sup>研究发现在神经元祖细胞中诱导异位RBM4a表达可增加Mash1表达并促进神经元细胞分化。另外,研究人员在体外实验发现RBM4a也是神经突从皮层神经元向外生长的必要条件,RBM4a缺失神经元的神经突生长缺陷可由RBM4a诱导的外显子9缺乏的Numb同种型逆转。因此,研究提示RBM4a调节Numb的外显子选择,以产生促进神经元细胞分化和神经突生长的异构体。

## 5 RBM4a与疾病的相关性

RBM4a与实体瘤关系密切。2014年Wang等<sup>[23]</sup>首次报道RBM4a作为一种抑癌基因在多种实体瘤中表达下调,如肺癌、乳腺癌、卵巢癌等,并且RBM4a低表达水平与患者不良预后呈正相关。研究发现RBM4a通过调节Bcl-x剪接以诱导细胞凋

亡,此外,RBM4a通过拮抗致癌因子丝氨酸-精氨酸剪接因子1 (serine-arginine splice factor 1, SRSF1)以抑制mTOR通路,最终可抑制多种肿瘤细胞的增殖及迁移能力,并促进凋亡能力。2015年Liang等<sup>[24]</sup>报道在结直肠癌细胞中上调miR-92a可导致RBM4a水平表达下调,这种下调通过选择性剪接偶联NMD机制进一步导致nPTB蛋白的不平衡表达,最终促进结直肠癌细胞的迁移与侵袭。2016年本文作者团队<sup>[25]</sup>发现RBM4a在胃癌组织中的表达水平明显下调,并且RBM4a下调表达与胃癌的分化、淋巴结转移、远处转移及TNM分期密切相关,与胃癌不良预后呈正相关。然而,也有研究报道RBM4a在肿瘤中的表达上调,如2014年Lin等<sup>[26]</sup>报道在乳腺癌细胞中丝氨酸-精氨酸蛋白激酶1 (serine-arginine protein kinase 1, SRPK1)蛋白的上调可诱导RBM4a在细胞质中的积累,导致RBM4a对胰岛素受体 (insulin receptor B, IR-B)和骨髓细胞白血病1 (myeloid cell leukemia 1, MCL-1<sub>s</sub>)促凋亡因子转录物表达的下调,最终促进乳腺癌的发生。2016年Markus等<sup>[27]</sup>发现RBM4a mRNA在子宫颈癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、卵巢癌和直肠癌等18种不同类型的肿瘤中过表达,由于每种肿瘤的样本量只有10例,所以,RBM4a在肿瘤中的作用和机制还需要扩大样本量进一步深入研究。

2007年,Jin等<sup>[28]</sup>报道RBM4a在凋亡的白血病细胞(K562细胞)中表达上调。WT1在白血病细胞中的表达也是上调的<sup>[29]</sup>,RBM4a与WT1可以相互结合,但两者是否共同作用参与了白血病的发生发展,目前尚未见研究报道。

2002年,Bernert等<sup>[30]</sup>研究发现RBM4a在唐氏综合症的胎儿大脑中表达显著下调。考虑到RBM4a在大脑中的表达模式及其能够影响Tau的剪接,RBM4a可能参与Tau蛋白病,包括老年性痴呆症在内的神经变性疾病的发生过程。

## 6 问题与展望

RBM4a是一种多功能蛋白,在基因转录后调控中具有重要作用,但尚有一些问题亟待进一步研究探索:①RBM4a在核仁中的作用。RBM4a同生物体内许多其他RBP蛋白一样被发现可以定位于核仁中,但它们在这个位置的功能仍然不清楚;②RBM4a在核糖体生成中的作用。RNA聚合酶I的功能是合成rRNA前体45S。RPA40是RNA聚合酶I的40 kDa亚基,如能证实RBM4a与RPA40可以相互作用,将有助于阐明RBM4a在核糖体生成中的

作用;③RBM4a在基因转录调控中的作用。如何获得更全面的RBM4a下游靶点并揭示其作用机制,对阐明RBM4a在基因转录调控中的作用至关重要;④RBM4a在肿瘤发生过程中的作用。RBM4a可与其他剪切因子及miRNA相互作用,影响多条信号通路,在肿瘤发生过程中具有重要作用,但具体分子机制有待进一步研究。RBM4a作为一个新的肿瘤分子靶点,在动物实验上已经取得一定进展,但要真正地应用于临床,还需一段时间。随着转化医学的发展,RBM4a将来有望用于肿瘤的分子诊断和靶向治疗。

## [参考文献]

- [1] Newby LM, Jackson FR. A new biological rhythm mutant of *Drosophila melanogaster* that identifies a gene with an essential embryonic function[J]. *Genetics*, 1993, 135(4): 1077-1090
- [2] Boisvert FM, van Koningsbruggen S, Navascues J, et al. The multifunctional nucleolus[J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2007, 8(7): 574-585
- [3] Markus MA, Morris BJ. Lark is the splicing factor RBM4 and exhibits unique subnuclear localization properties [J]. *DNA Cell Biol*, 2006, 25(8): 457-464
- [4] Lai MC, Kuo HW, Chang WC, et al. A novel splicing regulator shares a nuclear import pathway with SR proteins [J]. *EMBO J*, 2003, 22(6): 1359-1369
- [5] Markus MA, Heinrich B, Raitskin O, et al. WT1 interacts with the splicing protein RBM4 and regulates its ability to modulate alternative splicing in vivo [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(17): 3379-3388
- [6] McNeil GP, Schroeder AJ, Roberts MA, et al. Genetic analysis of functional domains within the *Drosophila* LARK RNA-binding protein [J]. *Genetics*, 2001, 159(1): 229-240
- [7] Kojima S, Matsumoto K, Hirose M, et al. LARK activates posttranscriptional expression of an essential mammalian clock protein, PERIOD1 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(6): 1859-1864
- [8] Lin JC, Tarn WY. Exon selection in alpha-tropomyosin mRNA is regulated by the antagonistic action of RBM4 and PTB [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(22): 10111-10121
- [9] McNeil GP, Zhang X, Genova G, et al. A molecular rhythm mediating circadian clock output in *Drosophila* [J]. *Neuron*, 1998, 20(2): 297-303
- [10] Kar A, Havlioglu N, Tarn WY, et al. RBM4 interacts with an intronic element and stimulates tau exon 10 inclusion [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(34): 24479-24488
- [11] Gao L, Wang J, Wang Y, et al. SR protein 9G8 modulates splicing of tau exon 10 via its proximal downstream in-

- tron, a clustering region for frontotemporal dementia mutations[J]. *Mol Cell Neurosci*, 2007, 34(1):48-58
- [12] Morrison AA, Viney RL, Lodomery MR. The post-transcriptional roles of WT1, a multifunctional zinc-finger protein[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1785(1):55-62
- [13] Lin JC, Hsu M, Tarn WY. Cell stress modulates the function of splicing regulatory protein RBM4 in translation control [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(7):2235-2240
- [14] Hock J, Weinmann L, Ender C, et al. Proteomic and functional analysis of Argonaute-containing mRNA-protein complexes in human cells[J]. *EMBO Rep*, 2007, 8(11):1052-1060
- [15] McNeil GP, Zhang X, Roberts M, et al. Maternal function of a retroviral-type zinc-finger protein is essential for *Drosophila* development [J]. *Dev Genet*, 1999, 25(4):387-396
- [16] Huang Y, Genova G, Roberts M, et al. The LARK RNA-binding protein selectively regulates the circadian eclosion rhythm by controlling E74 protein expression [J]. *PLoS One*, 2007, 2(10):e1107
- [17] Diederichs S, Baumer N, Ji P, et al. Identification of interaction partners and substrates of the cyclin A1-CDK2 complex[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(32):33727-33741
- [18] Rao MK, Pham J, Imam JS, et al. Tissue-specific RNAi reveals that WT1 expression in nurse cells controls germ cell survival and spermatogenesis[J]. *Gene Dev*, 2006, 20(2):147-152
- [19] Lin JC, Tarn WY. RBM4 down-regulates PTB and antagonizes its activity in muscle cell-specific alternative splicing[J]. *J Cell Biol*, 2011, 193(3):509-520
- [20] Lin JC, Tarn WY. RNA-binding motif protein 4 translocates to cytoplasmic granules and suppresses translation via argonaute2 during muscle cell differentiation[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(50):34658-34665
- [21] Lin JC, Yan YT, Hsieh WK, et al. RBM4 promotes pancreatic cell differentiation and insulin expression[J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(2):319-327
- [22] Tarn WY, Kuo HC, Yu HI, et al. RBM4 promotes neuronal differentiation and neurite outgrowth by modulating Numb isoform expression [J]. *Mol Biol Cell*, 2016, 27(10):1676-1683
- [23] Wang Y, Chen D, Qian H, et al. The splicing factor RBM4 controls apoptosis, proliferation, and migration to suppress tumor progression [J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(3):374-389
- [24] Liang YC, Lin WC, Lin YJ, et al. The impact of RNA binding motif protein 4-regulated splicing cascade on the progression and metabolism of colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35):38046-38060
- [25] Yong H, Zhu H, Zhang S, et al. Prognostic value of decreased expression of RBM4 in human gastric cancer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28222
- [26] Lin JC, Lin CY, Tarn WY, et al. Elevated SRPK1 lessens apoptosis in breast cancer cells through RBM4-regulated splicing events[J]. *RNA*, 2014, 20(10):1621-1631
- [27] Markus MA, Yang YH, Morris BJ. Transcriptome-wide targets of alternative splicing by RBM4 and possible role in cancer[J]. *Genomics*, 2016, 107(4):138-144
- [28] Jin W, Wu J, Zhuang Z, et al. Gene expression profiling in apoptotic k562 cells treated by homoharringtonine[J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2007, 39(12):982-991
- [29] Yang L, Han Y, Suarez Saiz F, et al. A tumor suppressor and oncogene: the WT1 story [J]. *Leukemia*, 2007, 21(5):868-876
- [30] Bernert G, Fountoulakis M, Lubec G. Manifold decreased protein levels of matrin 3, reduced motor protein HMP and hlark in fetal Down's syndrome brain [J]. *Proteomics*, 2002, 2(12):1752-1757

[收稿日期] 2016-12-11

(上接第1008页)

- [37] Wang XJ, Sun Z, Villeneuve NF, et al. Nrf2 enhances resistance of cancer cells to chemotherapeutic drugs, the dark side of Nrf2[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(6):1235-1243
- [38] Lau A, Villeneuve NF, Sun Z, et al. Dual roles of Nrf2 in cancer[J]. *Pharmacol Res*, 2008, 58(5):262-270
- [39] Soyalan B, Minn J, Schmitz HJ, et al. Apple juice intervention modulates expression of ARE-dependent genes in rat colon and liver[J]. *Eur J Nutr*, 2011, 50(15):135-143
- [40] Ye SF, Hou ZQ, Zhong LM, et al. Effect of curcumin on the induction of glutathione S-transferases and NADP(H): quinone oxidoreductase and its possible mechanism of action[J]. *Acta Pharm Sin*, 2007, 42(7):376-380
- [41] Olayanju A, Copple IM, Bryan HK, et al. Brusatol provokes a rapid and transient inhibition of Nrf2 signaling and sensitizes mammalian cells to chemical toxicity-implications for therapeutic targeting of Nrf2 [J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, 78(12):202-212
- [42] Zhang T, Kimura Y, Jiang S, et al. Luteolin modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in hepatic cells[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2014, 557(1):36-46

[收稿日期] 2018-03-19