慢性浅表性胃炎脾虚证患者与健康人物质能量代谢基因差异表达研究

杨泽民^{1,2} 陈蔚文^{1,3} 王颖芳⁴

摘要 **目的** 分析慢性浅表性胃炎脾虚证患者体内脂类、蛋白质、糖类和核酸代谢情况,从物质能量代谢的角度探讨脾虚证的病理发生机制。**方法** 选择 4 例 2004 年 6 月—2005 年 3 月就诊于广州中医药大学一附院和广东省中医院的慢性浅表性胃炎脾虚证患者,选择广州中医药大学健康人 4 名,钳取患者及健康人胃黏膜进行 DNA 芯片实验,利用 BRB ArrayTools 和 IPA 软件对 DNA 芯片双通道数据进行数据挖掘和生物信息学分析。**结果** 获得 15 个与物质能量代谢相关差异基因,占总差异表达基因(20 个)的 75%,其中上调基因 1 个,下调基因 14 个,11 个基因为酶基因。其中脂类代谢相关差异基因有 ACAA2 和 CYP20A1,表现为脂肪酸分解和胆固醇转化降低;蛋白质代谢相关差异基因有 ALDH9A1、ASL、ASS1、PCYOX1L、RPS28、UBE2D2、UBXN1、B3GNT1、GCNT1 和 PPP1R3C,表现为影响自主神经、尿素循环等生物学过程的氨基酸代谢降低,蛋白质合成降低,错误折叠蛋白泛素化降解增加,翻译后糖基化和磷酸化修饰降低;糖类代谢相关差异基因有 PPP1R3C、B3GNT1 和 GCNT1,表现为糖原和聚糖合成降低;核酸代谢相关差异基因有 RMI1、SMARCD3 和 PARP1,表现为 DNA 复制和转录降低,DNA 损伤修复增加。**结论** 慢性浅表性胃炎脾虚证患者体内脂类、蛋白质、糖类和核酸代谢水平明显降低,并且主要表现为酶基因表达下调,推测此可能是导致脾虚证营养代谢障碍的重要机制之一。

关键词 脾虚证;DNA 芯片;物质代谢;慢性浅表性胃炎

Research on Differentially Expressed Genes Related to Substance and Energy Metabolism between Healthy Volunteers and Splenasthenic Syndrome Patients with Chronic Superficial Gastritis
YANG Ze-min^{1,2}, CHEN Wei-wen^{1,3}, and WANG Ying-fang⁴ 1 Piwei Institute, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou (510405), China; 2 Basic College, Guangdong Pharmacy University, Guangzhou (510006), China; 3 E-institute of Chinese Medical Internal Medicine, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai (201203), China; 4 College of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmacy University, Guangzhou (510006), China

ABSTRACT **Objective** To analyze the metabolic states of the lipids, protein, carbohydrate, and nucleic acid for chronic superficial gastritis patients of splenasthenic syndrome (SS), and to explore the pathogenesis mechanism of SS based on substance and energy metabolisms. **Methods** During June 2004 to March 2005, recruited were four chronic superficial gastritis patients of SS who visited at the First Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine and Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine. Four healthy volunteers were recruited from Guangzhou University of Chinese Medicine. Their gastric mucosa was extracted to perform experiments of DNA microarray. The dual-channel DNA microarray data were mined and bioinformatically analyzed by BRB ArrayTools and IPA software. **Results** Fifteen genes were involved in substance and energy metabolisms in 20 differentially expressed genes, accounting for 75%. Among these genes, one gene was up-regulated, 14 genes down-regulated, and 11 genes were enzyme gene. Differentially expressed genes related to lipid metabolism included ACAA2 and CYP20A1, manifested as fatty acid catabolism

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划重点项目(No. 90209004);广东省自然科学基金重点项目(No. 05102323);上海市教育委员会 E-研究院建设计划项目(No. E03008);国家自然科学基金青年基金资助项目(No. 81102703)

作者单位:1. 广州中医药大学脾胃研究所(广州 510405);2. 广东药学院基础学院(广州 510006);3. 上海市高校中医内科学 E-研究院,上海中医药大学(上海 201203);4. 广东药学院中药学院(广州 510006)

通讯作者:陈蔚文, Tel:020-36585444, E-mail: chenww@gzhtcm.edu.cn

and cholesterol transformation. Genes related to protein metabolism included ALDH9A1, ASL, ASS1, PCYOX1L, RPS28, UBE2D2, UBXN1, B3GNT1, GCNT1, and PPP1R3C, manifested as decreased amino acid metabolism that may affect the biologic processes such as autonomic nerve, urea cycle, etc., reduced protein synthesis, increased ubiquitination of fault fold proteins, and decreased post-translated modification of glycosylation and dephosphorylation. Genes related to carbohydrate metabolism included PPP1R3C, B3GNT1, and GCNT1, manifested as decreased glucogen and glycan syntheses. Genes related to nucleic acid metabolism included RMI1, SMARCD3, and PARP1, manifested as degraded DNA duplication and transcription, and increased DNA damage repair. Conclusions The metabolisms of the lipids, protein, carbohydrate, and nucleic acid in chronic superficial gastritis patients of SS obviously decreased, manifested mainly as down-regulated enzyme gene expression. We inferred that these might be one of the vital pathogenesis mechanisms for nutrition dysmetabolism of SS.

KEYWORDS splenasthenic syndrome; DNA microarray; substance metabolism; chronic superficial gastritis

中医学“脾主运化”、“脾为后天之本,气血生化之源”学说揭示“脾”与物质代谢密切相关。脾虚则运化失常,会引起机体营养代谢障碍。多年的研究结果显示,脾虚证存在消化吸收障碍,并且在糖、脂、蛋白质、核酸和微量元素以及能量代谢方面都存在不同程度的异常^[1-4]。然而,在脾虚证与物质能量代谢紊乱的相关性研究中,主要以对某一物质能量代谢相关生物化学指标的测定为主,缺乏对脾虚证机体整个物质能量代谢的同步研究,不能从机体物质能量代谢的整体水平上认识脾虚证。DNA 芯片技术作为一个“组学”研究方法,与中医学的“整体观”有很多相似之处,它可以反映机体某一状态下所有基因的表达情况。近年来,通过对脾虚患者和脾虚大鼠基因表达谱的初步宏观分析,也发现脾虚机体存在不同程度的物质能量代谢基因表达异常^[5-9]。对此,本研究利用 BRB ArrayTools 4.1.0 Beta2 和 Ingenuity Pathway Analysis (IPA) 8.6 在线软件,对慢性浅表性胃炎脾虚证与健康志愿者胃黏膜的 DNA 芯片数据进行深入挖掘和生物信息学分析,试图从机体整个物质能量代谢水平探讨“脾”的生理功能和脾虚证的发病机制,为脾虚证的诊断和认识脾虚证的科学本质提供依据。

资料与方法

1 诊断标准及辨证分型标准 慢性胃炎诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]。辨证标准参考文献^[11, 12]拟定。脾气虚(下称脾虚)证:主症:(1)舌质淡、舌体胖或有齿印,苔薄白;(2)胃纳减少或食欲差;(3)腹胀;(4)大便溏或腹泻。次症:(1)消瘦;(2)体倦乏力;(3)脉细弱。判断:主症(1)必备;兼具主症(2)、(3)、(4)之二;或兼具主症(2)、

(3)、(4)之一,同时兼具 2 个以上次症,诊断可成立。

2 纳入及排除标准 病例纳入标准:同时符合慢性胃炎和脾虚证的诊断标准;年龄 18~65 岁;签署知情同意书。排除标准:妊娠或哺乳妇女;过敏体质;消化道其他器质性病变;心、脑、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病;精神性疾病。健康志愿者纳入标准:年龄 18~65 岁,无胃肠道疾病临床表现,既往无胃病史,辨证无明显异常,舌、脉象正常;胃镜检查胃、十二指肠未发现异常;胃黏膜病理检查为正常胃黏膜。签署由学术道德委员会批准的《知情同意书》。

3 一般资料 4 例均为 2004 年 6 月—2005 年 3 月就诊于广州中医药大学一附院和广东省中医院消化科的慢性浅表性胃炎脾虚证患者。其中一附院 2 例,省中医院 2 例,男 2 例,女 2 例,平均年龄(32±8)岁,平均病史(27±7)个月(6 个月~5 年);另选取 4 名广州中医药大学健康在校研究生作为对照组,其中男 2 名,女 2 名,平均年龄(25±3)岁。两组性别和年龄比较,差异无统计学意义。

4 DNA 芯片实验和数据分析 胃镜下钳取患者及健康人胃窦部黏膜进行 DNA 芯片实验,具体详见文献^[9]。参照文献^[8]芯片数据分析方法,对 Cy5 和 Cy3 信号值进行均一化处理,消除两标记体系间的系统误差。利用 BRB ArrayTools 4.1.0 Beta2 软件进行数据筛选。对筛选后的数据进行芯片间的分类对比分析,表达倍数>2 的基因即为差异表达基因。对表达倍数<1 的基因数据进行负倒数转换,倍数为正数表示脾虚组上调基因,负数表示脾虚组下调基因。

5 差异表达基因生物信息学分析 利用 BRB ArrayTools 和 IPA 8.6 在线软件对差异表达基因进

行注释和生物学功能分析。采用 BRB ArrayTools 软件的 GO (Gene Ontology) 功能分析中的生物学过程和 IPA 在线软件的生物学功能分类以及基因的生物学注释综合界定物质能量代谢相关基因。

6 统计学方法 利用 BRB ArrayTools 软件, 采用配对 *t* 检验, 将同时满足 $P < 0.05$ 和表达倍数 > 2 的基因设定为差异表达基因。

结 果

1 脾虚证患者与健康人差异表达基因筛选与注释 含有 14 112 个靶基因 cDNA 克隆信息点的芯片数据经过 BRB ArrayTools 软件的数据筛选后, 获得 6 367 个有效基因, 通过分类对比分析, 获得差异表达基因 20 个, 其中上调基因 1 个 (5%), 下调基因 19 个 (95%)。BRB ArrayTools 软件只注释了 17 个 (85%) 基因, 而 IPA 在线软件对这 20 个 (100%) 差异表达基因都有生物学功能注释。

2 脾虚证患者与健康人差异表达基因生物信息学分析 20 个脾虚证患者与健康人差异表达基因中, 与机体脂类、蛋白氨基酸、糖类、核酸代谢直接相关的基因有 15 个 (75%), 其中有 11 个 (73%) 为酶或具有酶活性的基因。

2.1 脂类代谢 与脂类代谢相关的基因有 2 个, 分别为 ACAA2 (acetyl-Coenzyme A acyltransferase 2, -2.778) 和 CYP20A1 (cytochrome P450, family 20, subfamily A, polypeptide 1, -2.128), 全部为下调基因, 主要涉及到脂肪酸、胆固醇和类固醇的代谢。

2.2 蛋白质氨基酸代谢 (表 1) 与蛋白质氨基酸代谢相关差异基因有 10 个, 全部为下调基因, 其中与氨基酸代谢相关的有 4 个, 分别为 ALDH9A1、ASL、ASS1 和 PCYOX1L; 与蛋白质代谢相关的有 6 个, 分别为 RPS28、UBE2D2、UBXN、B3GNT1、GCNT1 和 PPP1R3C。

2.3 糖类代谢 (表 1) 与糖代谢相关的基因有 3 个, 分别为 B3GNT1、GCNT1 和 PPP1R3C, 全部下调, 主要涉及糖原和聚糖的代谢。

2.4 核酸代谢 (表 2) 与核酸代谢相关的基因有 3 个, 其中 PARP1 上调, RMI1 和 SMARCD3 下调, 主要涉及 DNA 复制与修复和转录调控过程。

讨 论

如何解读 DNA 芯片技术产生的海量数据与疾病之间的关系, 是 DNA 芯片技术发展的瓶颈。目前我国 DNA 芯片数据分析还存在明显不足, 主要表现在芯片数据预处理不够、差异表达基因的筛选缺乏统计学检测、基因功能注释不全等^[13], 本研究利用 BRB-ArrayTools 对 DNA 芯片数据进行了预处理, 并利用其统计学处理方法筛选差异基因, 同时, 为了降低假阳性, 提高差异表达基因筛选的准确性, 将满足 $P < 0.05$ 和表达倍数 > 2.0 的基因设定为差异表达基因。在差异表达基因的功能注释上, 本研究发现, IPA 比 BRB-ArrayTools 软件的注释率高出 15%, 具有明显的优势。可见, BRB ArrayTools 和 IPA 软件各有优势, 两者相结合的分析方法为 DNA 芯片数据的挖掘和深入分析提供了一条新途径。

表 1 蛋白质氨基酸代谢相关差异基因

符号	名称	类型	差异倍数
ALDH9A1	aldehyde dehydrogenase 9 family, member A1	enzyme	-2.857
ASL	argininosuccinate lyase	enzyme	-2.564
ASS1	argininosuccinate synthetase 1	enzyme	-2.632
PCYOX1L	prenylcysteine oxidase 1 like	other	-2.128
RPS28	ribosomal protein S28	other	-2.326
UBE2D2	ubiquitin-conjugating enzyme E2D 2 (UBC4/5 homolog, yeast)	enzyme	-2.000
UBXN1	UBX domain protein 1	other	-2.174
B3GNT1	UDP-GlcNAc:betaGal beta-1,3-N-acetylglucosaminyltransferase 1	enzyme	-2.326
GCNT1	glucosaminyl (N-acetyl) transferase 1, core 2	enzyme	-2.500
PPP1R3C	protein phosphatase 1, regulatory (inhibitor) subunit 3C	phosphatase	-2.041

表 2 核酸代谢相关差异基因

符号	名称	类型	差异倍数
PARP1	poly (ADP-ribose) polymerase 1	enzyme	2.150
RMI1	RMI1, RecQ mediated genome instability 1, homolog (S. cerevisiae)	other	-2.381
SMARCD3	SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily d, member 3	transcription regulator	-2.778

本研究利用 BRB ArrayTools 和 IPA 软件对慢性浅表性胃炎脾虚证和健康人胃黏膜 DNA 芯片数据分析发现 75% (15/20) 的差异表达基因与物质能量代谢直接相关,除 PARP1 外,所有差异表达基因全部下调。“脾虚证基因表达总体以下调为主”这一特征与本课题组前期利用“Ratio 值 + NCBI 网络注释”的方法分析的结果一致^[7-9],但是在基因数量和种类上存在明显的差异,这主要是由筛选差异表达基因的方法以及样品数量不同导致的。

高脂血症是血浆脂蛋白代谢异常的常见病症,表现为一种或几种脂质水平异常增高的一种病症。本病属中医学的“湿阻”、“痰浊”、“血瘀”等范畴^[14]。本研究结果显示参与线粒体脂肪酸 β -氧化的 ACAA2 和参与胆固醇代谢的 CYP20A1 都下调。 β -氧化是脂肪酸分解主要途径,该过程的下调不仅会影响机体的能量代谢过程,还会引起机体整个脂类代谢异常;转化成胆汁酸及类固醇激素是胆固醇的主要代谢去路,然而 CYP20A1 是胆固醇代谢转化的主要酶,因此, CYP20A1 下调会抑制机体胆固醇的转化,导致胆固醇在体内的积累。由此可见,脾虚证患者脂肪酸分解和胆固醇转化降低,可能是导致血浆脂肪酸和胆固醇升高,最终出现高脂血症的原因。

中医认为,脾虚出现乏力、消瘦等症状是由于蛋白质合成受阻或摄取不足引起^[4],本研究发现与蛋白质生物合成相关的 RPS28 下调。蛋白质泛素化是机体错误折叠蛋白和短命蛋白降解的重要途径,也是某些蛋白功能修饰的重要方式,本研究发现与这一过程相关的 UBE2D2 和 UBXN1 都下调。其中 UBE2D2 介导 P53 的泛素化降解^[15]; UBXN1 (SAKS1) 既能抑制肿瘤抑制因子 BRCA₁ 的功能^[16],又能抑制内质网相关蛋白降解途径,该途径是真核细胞蛋白质质量控制的重要途径,它负责对错误折叠蛋白的降解^[17]。这些结果说明脾虚证患者体内错误折叠蛋白降解增加,并能增加肿瘤抑制蛋白含量或活性。此外,氨基酸作为蛋白质的合成原料,其代谢水平也可反映蛋白质的代谢情况,本研究发现多个与氨基酸代谢相关的基因表达下调。首先,本研究发现参与尿素循环的 ASS1 和 ASL 同时下调。尿素循环是机体将氨基酸代谢产生的氨以无毒的尿素形式排出体外的主要方式,这两个基因的下调说明脾虚证患者尿素合成降低,这与周光耀等^[18]报道的脾虚证患者尿中尿素氮含量相对于正常人明显降低的结果一致;其次,本研究发现参与 γ -氨基丁酸、多胺等代谢的 ALDH9A1 下调^[19]。 γ -氨基丁酸是抑制性神经递质,对中枢神经有抑制作用,而

多胺能促进核酸和蛋白合成,从而促进细胞增殖。黎同明等^[20]报道作为多胺的精胺可促进脾虚证大鼠肠道吸收功能,改善脾虚状态。因此,ALDH9A1 下调可能与脾虚证患者自主神经异常和消化吸收障碍有关;最后,本研究还发现参与异戊烯半胱氨酸分解的 PCYOX1L 下调,该基因功能目前研究得还不详细,其与脾虚证的关系还有待于进一步的研究。另外,本研究还发现 B3GNT1 和 GCNT1 参与蛋白质糖基化过程,PPP1R3C 参与蛋白质去磷酸化。综合以上分析,由于脾虚证患者消化吸收障碍,机体蛋白质合成降低,错误折叠蛋白泛素化降解代偿性增加,同时,蛋白质糖基化和去磷酸修饰降低,并且影响机体尿素循环、自主神经、消化吸收等多个生物学过程的相关氨基酸代谢水平降低,这些可能是导致脾虚证患者消化吸收障碍、消瘦、体倦乏力的一个重要原因。

糖尿病是最常见的糖代谢紊乱疾病,中医学属消渴病范畴,其中“脾虚致消”学说为消渴病重要病机之一,并且得到了脾虚证动物糖原含量降低^[1]的结果支持。本研究发现参与糖原代谢的 PPP1R3C 下调。PPP1R3C 能激活糖原合成酶,抑制糖原磷酸酶活性,抑制糖原分解,并且能显著增加基础状态下和胰岛素刺激下的糖原合成^[21],因此,PPP1R3C 下调会降低脾虚证患者的糖原合成,这为“脾虚致消”学说解释糖尿病病机提供了依据。此外,本研究还发现与聚糖合成相关的 B3GNT1 和 GCNT1^[22,23]下调。聚糖在蛋白质糖基化修饰以及修饰后糖蛋白的折叠、分泌和稳定以及分子和细胞识别、细胞黏附等方面具有重要作用,尤其在消化系统中大部分酶和消化液都是糖蛋白,因此脾虚证患者这两个基因表达下调,可能与其消化吸收障碍有关。

此外,本研究还发现参与 DNA 复制过程的 RMI1 表达下调^[24]、参与转录调控的 SMARCD3 表达下调^[25]、参与 DNA 损伤切除修复的 PARP1 上调^[26],因此,这些结果说明脾虚证患者 DNA 复制和转录水平降低,同时 DNA 损伤增加,这与脾虚证动物多个脏器 DNA、RNA 和蛋白质含量明显降低的结果一致^[4]。

综合以上分析,本研究发现脾虚证患者在脂类、蛋白质、糖类和核酸代谢方面存在明显异常,并且主要表现为酶基因表达下调,脂类代谢表现为脂肪酸分解和胆固醇转化降低;蛋白质代谢表现为蛋白质合成和糖基化与磷酸化修饰降低、错误折叠蛋白泛素化降解增加,影响机体尿素循环、自主神经、消化吸收等多个生物学过程的相关氨基酸代谢降低;糖类代谢表现为糖原和聚糖合成降低;核酸代谢表现为 DNA 复制和转

录降低, DNA 损伤修复增加。这些结果共同揭示了脾虚证疾病种种症状的深层原因, 它们可能是导致脾虚证疾病发生的重要机制之一。对此, 本课题组下一步工作将有必要对 DNA 芯片结果进行定量 PCR 和基因功能验证, 同时应结合机体与代谢相关生化指标的测定结果, 从分子生物学角度深入认识脾虚证的实质。

参 考 文 献

- [1] 张霞, 程富胜, 魏彦明. 实验性脾虚证大鼠肝脏和肌肉组织中糖原变化的组织学观察[J]. 中兽医医药杂志, 2007, 16(1): 9-11.
- [2] 李德新, 王晓明, 易杰, 等. 脾虚证对生物膜结构与功能影响的研究[J]. 辽宁中医杂志, 1993, 20(6): 39.
- [3] 戴小华, 孙弼纲. 脾虚患者血清游离氨基酸的变化[J]. 中国中西医结合杂志, 1994, 14(7): 403-405.
- [4] Chen ZX, Xu ZW, Liu XB, et al. Effect of Qiangji Jianli Oral Liquid on changes of nucleic acid and protein of spleen and kidney tissues in mice with spleen deficiency syndrome [J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2007, 11(8): 1581-1584.
- [5] 王肃, 邹世洁, 陈小野, 等. 利血平脾虚证模型海马基因表达谱变化的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(7): 841-844.
- [6] 敖慧, 彭成, 林代华, 等. 参朮胶囊治疗脾虚胃癌转移鼠模型的基因表达谱研究[J]. 云南中医学院学报, 2010, 33(1): 7-11.
- [7] 王颖芳, 陈蔚文, 劳绍贤, 等. 慢性胃炎脾气虚证与脾胃湿热证的差异表达基因比较[J]. 中国病理生理学杂志, 2008, 24(2): 320-324.
- [8] Chen YL, Chen WW, Wang YF, et al. Bioinformatics research on chronic superficial gastritis of Pi-deficiency syndrome by gene arrays [J]. Chin J Integr Med, 2010, 15(5): 341-346.
- [9] 陈蔚文, 王颖芳, 劳绍贤, 等. 脾气虚证患者基因差异表达研究[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(1): 148-152.
- [10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京: 中国中医药科技出版社, 1995: 114.
- [11] 张善. 脾虚患者唾液淀粉酶活性初步研究[J]. 新中医, 1978, 10(3): 47-49.
- [12] 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6(10): 598-598.
- [13] 陈玉龙, 尹素改, 陈蔚文. 中医药研究应用基因芯片技术相关文献分析[J]. 中医学报, 2010, 25(5): 1023-1026.
- [14] 曾庆明, 张炜宁, 雷跃. 浅谈从脾虚生痰生瘀论治高血脂血症[J]. 江西中医药, 2006, 37(6): 10-12.
- [15] Saville MK, Sparks A, Xirodimas DP, et al. Regulation of p53 by the ubiquitin-conjugating enzymes UbcH5B/C *in vivo* [J]. J Biol Chem, 2004, 279(40): 42169-42181.
- [16] Wu-Baer F, Ludwig T, Baer R. The UBXN1 protein associates with auto-ubiquitinated forms of the BRCA₁ tumor suppressor and inhibits its enzymatic function [J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(11): 2787-2798.
- [17] LaLonde DP, Bretscher A. The UBX protein SAKS1 negatively regulates endoplasmic reticulum-associated degradation and p97-dependent degradation [J]. J Biol Chem, 2011, 286(6): 4892-4901.
- [18] 周光耀, 韩晶, 赖守国, 等. 中医气虚证的能量代谢研究[J]. 中医杂志, 1991, 32(6): 48-49.
- [19] Vaz FM, Fouchier SW, Ofman R, et al. Molecular and biochemical characterization of rat gamma-trimethyl aminobutyraldehyde dehydrogenase and evidence for the involvement of human aldehyde dehydrogenase 9 in carnitine biosynthesis [J]. J Biol Chem, 2000, 275(10): 7390-7394.
- [20] 黎同明, 于洋, 潘雪刁, 等. 精胺对脾虚证大鼠肠道吸收功能的影响[J]. 广东药学院学报, 2011, 27(2): 174-177.
- [21] Doherty MJ, Young PR, Cohen PT. Amino acid sequence of a novel protein phosphatase 1 binding protein (R5) which is related to the liver- and muscle-specific glycogen binding subunits of protein phosphatase 1 [J]. FEBS Lett, 1996, 399(3): 339-343.
- [22] Sasaki K, Kurata-Miura K, Ujita M, et al. Expression cloning of cDNA encoding a human beta-1, 3-N-acetylglucosaminyl transferase that is essential for poly-N-acetyllactosamine synthesis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94(26): 14294-14299.
- [23] Susini S, Jeanneau C, Mathieu S, et al. A glycosyltransferase-enriched reconstituted membrane system for the synthesis of branched O-linked glycans *in vitro* [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1808(6): 1509-1519.
- [24] Wu L, Bachrati CZ, Ou J, et al. BLAP75/RMI1 promotes the BLM-dependent dissolution of homologous recombination intermediates [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(11): 4068-4073.
- [25] Wang W, Xue Y, Zhou S, et al. Diversity and specialization of mammalian SWI/SNF complexes [J]. Genes Dev, 1996, 10(17): 2117-2130.
- [26] Ahel I, Ahel D, Matsusaka T, et al. Poly(ADP-ribose)-binding zinc finger motifs in DNA repair/checkpoint proteins [J]. Nature, 2008, 451(7174): 81-85.

(收稿: 2012-03-28 修回: 2012-09-03)