

# 一类新的 AP-2 $\alpha$ 转录共激活物 Ku 70 蛋白的鉴定

黄前川<sup>1</sup>, 曹军皓<sup>1</sup>, 季 蒙<sup>2</sup>

**Identification of ku70 as a Novel Transcriptional Coactivator of AP-2 $\alpha$**

HUANG Qian-chuan<sup>1</sup>, CAO Jun-hao<sup>1</sup>, JI Meng<sup>2</sup>

1. Department of Laboratory, Wuhan Central Hospital of Guangzhou Command, Wuhan 430070, China, 2. Department of Anaesthesiology

**Abstract: Objective** To identify a novel transcriptional coactivator of AP-2 $\alpha$  and explore new therapeutic target for AP-2 $\alpha$  overexpressed breast cancers. **Methods** AP-2 $\alpha$ , as a bait, and its interactive proteins were detected by yeast two-hybrid technique. The interaction between AP-2 $\alpha$  and its interacting partner was verified by co-immunoprecipitation assay. The subcellular colocalization of AP-2 $\alpha$  and its interacting partner was detected by immunofluorescence technique. Luciferase assay was performed to characterize the effect of AP-2 $\alpha$ -interacting protein on the transcriptional activity of AP-2 $\alpha$ . **Results** Ku70 was identified as a novel interactive protein of AP-2 $\alpha$  by yeast two-hybrid technique. The interaction between AP-2 $\alpha$  and Ku70 in cells was verified by co-immunoprecipitation assay. Furthermore, both AP-2 $\alpha$  and Ku70 are colocalized in nucleus. Functionally we found that Ku70 can increase transcriptional activity of AP-2 $\alpha$ . **Conclusion** This study for the first time reveals that Ku70 can bind with AP-2 $\alpha$  and enhance its transcriptional activity. Our results demonstrate that Ku70 is a novel transcriptional coactivator of AP-2 $\alpha$  and suggest that Ku70 is a potential new therapeutic target for AP-2 $\alpha$  overexpressed breast cancers.

**Key words:** AP-2 $\alpha$ ; Yeast two-hybrid; Ku70; Transcriptional coactivator

**摘要:目的** 鉴定新的 AP-2 $\alpha$  转录共激活物,为乳腺癌的防治寻找新的靶点。**方法** 以 AP-2 $\alpha$  为诱饵采用酵母双杂交技术寻找新的 AP-2 $\alpha$  结合蛋白,免疫共沉淀证实 AP-2 $\alpha$  与其结合蛋白的相互作用,免疫荧光技术检测 AP-2 $\alpha$  与其结合蛋白的亚细胞共定位。荧光素酶报导基因检测 AP-2 $\alpha$  结合蛋白对 AP-2 $\alpha$  转录活性的影响。**结果** 酵母双杂交技术鉴定出 Ku 70 蛋白为新的 AP-2 $\alpha$  结合蛋白。免疫共沉淀证实了 AP-2 $\alpha$  和 Ku 70 蛋白在细胞内的相互作用。亚细胞共定位研究显示 AP-2 $\alpha$  和 Ku 70 蛋白都定位于细胞核内。在功能上发现 Ku70 可以增强 AP-2 $\alpha$  的转录活性。**结论** 本研究首次揭示 Ku70 可以结合 AP-2 $\alpha$  并促进其转录活性,证明 Ku70 是一类新的 AP-2 $\alpha$  的转录共激活物,提示 Ku70 有望成为治疗 AP-2 $\alpha$  高表达乳腺癌的新靶点。

**关键词:** AP-2 $\alpha$ ; 酵母双杂交; Ku70; 转录共激活物

**中图分类号:** Q342 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2009)08-0631-04

## 0 引言

AP-2(activator protein 2)为一类转录因子家族,包括 5 个成员,即 AP-2 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  和  $\epsilon$ ,分子量约为 50 kDa,它们可以识别并结合基因组上的保守序列 5'GCCNNNGGC 3'启动基因转录,从而参与发育、分化和凋亡等生理过程<sup>[1]</sup>。AP-2 $\alpha$  是 AP2 家族中最早发现的成员之一,对其结构和功能的研究比较多,近年来发现 AP-2 $\alpha$  在肿瘤病理发生中起重要

作用,如乳腺癌、黑色素瘤、前列腺癌、大肠癌等<sup>[2]</sup>。目前对于 AP-2 $\alpha$  如何参与 HER-2 癌基因介导的乳腺癌的研究比较深入。HER-2 癌基因编码蛋白酪氨酸激酶受体,在正常组织中低表达,而在乳腺癌中过度表达,目前公认 HER-2 的过度表达是乳腺癌预后不良及治疗用药的标志,HER-2 也成为药物治疗靶点<sup>[3]</sup>。HER-2 基因启动子上有 AP-2 $\alpha$  的结合位点,因而 AP-2 $\alpha$  可以促进 HER-2 基因转录<sup>[4]</sup>。值得注意的是 AP-2 $\alpha$  在 HER-2 过度表达的乳腺癌细胞系也过度表达。免疫组织化学实验也发现人乳腺癌组织中 AP-2 $\alpha$  表达上调,且与 HER-2 表达明显正相关<sup>[5]</sup>。因此,AP-2 $\alpha$  的高表达也成为乳腺癌的

收稿日期:2008-09-03;修回日期:2008-11-25

作者单位:1. 430070 广州军区武汉总医院检验科,2. 麻醉科

作者简介:黄前川(1972-),男,硕士,主管技师,主要从事肿瘤分子生物学研究

一个重要的分子标志。

最近几年的研究发现一些 AP-2 $\alpha$  结合蛋白参与 AP-2 $\alpha$  介导的乳腺癌病变过程。这些蛋白包括 Poly(ADP-ribose) polymerase<sup>[6]</sup>, positive cofactor 4<sup>[7]</sup> 和 Yin Yang 1<sup>[8]</sup>。它们本身不是转录因子,但是可以结合转录因子而增强其转录活性,因而被称为转录共激活物 (transcriptional coactivator)<sup>[9]</sup>。因此,鉴定新的 AP-2 $\alpha$  结合蛋白并探讨它们在乳腺癌发病中的作用将有利于阐明 AP-2 $\alpha$  的致癌机制,这些 AP-2 $\alpha$  结合蛋白本身也可以成为潜在的肿瘤标志物和药物治疗的靶点,对于乳腺癌的预防和治疗将具有重要意义。本研究以 AP-2 $\alpha$  为诱饵,采用酵母双杂交技术从 HeLa cDNA 文库中筛选到一个阳性克隆为 Ku70。进一步的研究证实 Ku70 为 AP-2 $\alpha$  的一类新的转录共激活物。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

质粒 pCMV-HA-hAP-2 $\alpha$  为 Weigel 教授惠赠, pBTM116, pCMV-Myc, HEK293 细胞为本室保存。酵母双杂交 Human Mammary Gland Matchmaker cDNA 文库和酵母 L40 购自 Clontech 公司。各种酵母培养基和 DMEM 培养基购自 Sigma 公司。Lipofectamine 转染试剂购自 Invitrogen 公司。HA 和 Myc 抗体购自 Santa Cruz 公司。二抗和 ECL 试剂盒购自 Pierce 公司。pGL3, pRL-TK 报告质粒和荧光素酶检测试剂盒购自 Promega 公司。

### 1.2 酵母双杂交

为寻找新的 AP-2 $\alpha$  结合蛋白,我们采用酵母双杂交技术以 AP-2 $\alpha$  为诱饵筛选人乳腺 cDNA 文库。鉴于 AP-2 $\alpha$  本身具有一定的转录活性,我们在筛选培养基中加入 30mM 3-AT 可以有效抑制 AP-2 $\alpha$  的自转录活性。

以 pCMV-HA-hAP-2 $\alpha$  为模板 PCR 扩增人 AP-2 $\alpha$  cDNA, PCR 产物克隆到 pBTM116 得到 AP-2 $\alpha$  bait 质粒。LiAc/PEG 法转化 bait 质粒到酵母 L40, 鉴定 AP-2 $\alpha$  的自转录活性和合适的 3-AT 浓度。LiAc/PEG 法转化 bait 质粒和人 Mammary Gland Matchmaker cDNA 文库, SD-Trp<sup>-</sup>/Leu<sup>-</sup>/His<sup>-</sup> + 30mM 3-amino-1, 2, 4-triazole (3-AT) 培养基 30 °C 培养 3~4 天, 阳性克隆接种 SD-Trp<sup>-</sup>/Leu<sup>-</sup>/His<sup>-</sup> + 30mM 3-AT + X-Gal 培养基, 克隆为蓝色的即为阳性, 提取质粒后和 AP-2 $\alpha$  bait 质粒共转化酵母 L40, 在 SD-Trp<sup>-</sup>/Leu<sup>-</sup>/His<sup>-</sup> + 30mM 3-AT + X-Gal 培养基上再次验证。对双阳性克隆的质粒进行测序和 BLAST 鉴定。

### 1.3 免疫共沉淀

Ku70 cDNA 克隆至 pCMV-Myc 得到 pCMV-Myc-Ku70 质粒, 用 Lipofectmine2000 试剂将该质粒与 pCMV-HA-hAP-2 $\alpha$  质粒共转染 HEK293 细胞。48 h 后离心收集细胞, PBS 洗涤, RIPA 缓冲液裂解, 离心, 收集上清, 一半加入 HA 抗体沉淀 AP-2 $\alpha$ , 一半加入 IgG 抗体作阴性对照, 4 °C 转鼓 1 h, 离心收集上清, 加入 40  $\mu$ l RIPA 缓冲液预平衡的 Protein A 琼脂糖, 4 °C 转鼓 2 h, 离心, 收集沉淀, RIPA 缓冲液洗涤 3 次, 吸尽上清, 加入 SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液悬浮沉淀, 100 °C 加热 5 min, 离心, 取上清行 10% SDS-PAGE 和 Western blot。一抗为 Myc 抗体, 二抗为辣根过氧化物酶标的兔抗鼠, ECL 试剂盒显色。

### 1.4 免疫荧光染色

用 Lipofectmine2000 试剂将 pCMV-Myc-Ku70 质粒与 pCMV-HA-hAP-2 $\alpha$  质粒共转染 HEK293 细胞。24 h 后接种细胞到经多聚赖氨酸处理过的盖玻片上, 培养 24 h 后取出盖玻片, 固定, 加入混合的小鼠抗 HA 抗体(1:500 稀释)和兔抗 Myc 抗体(1:500 稀释), 置湿盒中, 37 °C 30 min, 再加入混合的罗丹明标记兔抗小鼠 IgG(1:200 稀释)和 FITC 标记山羊抗兔 IgG(1:200 稀释), 37 °C 30 min, PBS 冲洗 3 遍, 加入带 DAPI 的显色液。激光共聚焦显微镜观察免疫荧光。

### 1.5 荧光素酶活性检测

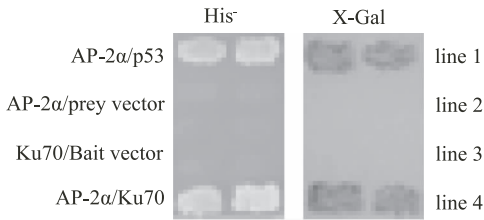
PCR 扩增 hAP-2 $\alpha$  启动子-366~+13 的片段, 克隆至 pGL3 报告质粒得到 AP-2 $\alpha$  转录活性报告质粒 pAP-2 $\alpha$ -luc<sup>[10]</sup>。用 Lipofectmine2000 试剂将 pCMV-HA-hAP-2 $\alpha$ , pCMV-Myc-Ku70 表达质粒及 pAP-2 $\alpha$ -luc 报告质粒共转染 HEK293 细胞(pGL3 报告质粒为阴性对照)。细胞同时转染 pRL-TK 质粒作为内参。转染 48 h 后离心收集细胞, 按照 Promega 公司的荧光素酶测定试剂盒测量荧光素酶活性。

## 2 结果

### 2.1 酵母双杂交筛选出 Ku70 结合 AP-2 $\alpha$

通过筛选大约  $3 \times 10^5$  个克隆, 我们得到几个双阳性克隆, 测序分析结果显示其中一个编码 Ku70。McPherson 等<sup>[11]</sup>通过酵母双杂交鉴定出 p53 可以结合 AP-2 $\alpha$ , 所以这里我们用 AP-2 $\alpha$  和 p53 作为阳性对照, 转化了 AP-2 $\alpha$  和 p53 质粒的酵母可以在 His<sup>-</sup> 培养基上生长, 而且在 X-Gal 培养基上显蓝色, 说明 AP-2 $\alpha$  和 p53 可以相互作用, 见图 1 第一行。转化了 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 质粒的酵母也在 His<sup>-</sup> 培养基上生长, 而且在 X-Gal 培养基上显蓝色, 见图 1 第四行, 说明 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 相互作用。而作为阴性对照转化了 AP-2 $\alpha$  和空 prey 质粒或者 Ku70

和空 bait 质粒的酵母则不能在 His<sup>-</sup> 及 X-Gal 培养基上生长,见图 1 第二和第三行。以上结果证实 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 的相互作用是特异的。



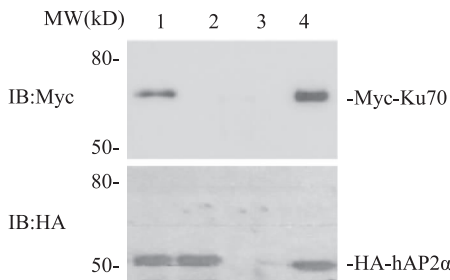
Different vectors were co-transformed into yeast strain L40. Two representative clones from each co-transformation were streaked on SD-Trp<sup>-</sup>/Leu<sup>-</sup>/His<sup>-</sup> + 30mM 3-AT plate (left) or SD-Trp<sup>-</sup>/Leu<sup>-</sup>/His<sup>-</sup> + 30mM 3-AT + X-Gal plate (right) and incubated at 30°C for 3 days

图 1 酵母双杂交实验显示 Ku70 结合 AP-2 $\alpha$

Figure 1 Ku70 interacts with AP-2 $\alpha$  by yeast two-hybrid assay

## 2.2 免疫共沉淀证实 AP-2 $\alpha$ 和 Ku70 在细胞内的相互作用

为进一步证实 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 在细胞内相互结合,共转染 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 表达质粒到 HEK293 细胞,提取细胞裂解液后用 HA 抗体沉淀 HA-AP-2 $\alpha$  蛋白及其结合蛋白,用 Myc 抗体能检测到 Myc-Ku70,见图 2 lane 4,表明 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 结合而共沉淀。作为对照,用 HA 抗体沉淀转染 HA-AP-2 $\alpha$  和空载体 pCMV-Myc 的细胞裂解物或者用 IgG 抗体沉淀共转染 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 的细胞裂解物都不能共免疫沉淀,图 2 lane 2、3,从而证实 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 在细胞内的特异结合。



HEK293 cells were co-transfected with pCMV-HA-hAP-2 $\alpha$  and pCMV-Myc-Ku70 (lane 3,4) or pCMV-HA-hAP-2 $\alpha$  and pCMV-Myc (lane 2). Cell lysates were immunoprecipitated using mouse anti-HA antibody (lane 2,4) or IgG antibody (lane 3). The precipitated proteins were immunoblotted with mouse anti-Myc antibody. Lane 1 is 5% of lysates of HEK293 cells co-transfected with pCMV-HA-hAP-2 $\alpha$  and pCMV-Myc-Ku70. The same blot was striped and reprobed with anti-HA antibody as controls

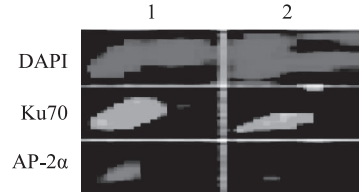
图 2 HEK293 细胞中 Ku70 特异结合 AP-2 $\alpha$

Figure 2 Ku70 binds with AP-2 $\alpha$  specially in HEK293 cells

## 2.3 AP-2 $\alpha$ 和 Ku70 在细胞核内共定位

因为 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 都为核蛋白,我们推测如

果它们相互作用就应该在细胞核内共定位。共转染 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 表达质粒到 HEK293 细胞,对细胞进行免疫荧光染色,DAPI 染色确定细胞核,见图 3。我们在两个视野(1,2)都能看到 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 蛋白在细胞核内的亚细胞共定位,进一步证实 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 在细胞内的相互作用。



HEK293 cells were co-transfected with pCMV-HA-hAP-2 $\alpha$  and pCMV-Myc-Ku70 and cells were fixed, stained with Myc antibody and FITC anti-rabbit antibody to localize Ku70 (green) and HA antibody and rhodamine anti-mouse antibody to localize AP-2 $\alpha$  (red). DAPI stain shows nucleus (blue)

图 3 Ku70 与 AP-2 $\alpha$  共定位于 HEK293 细胞核内

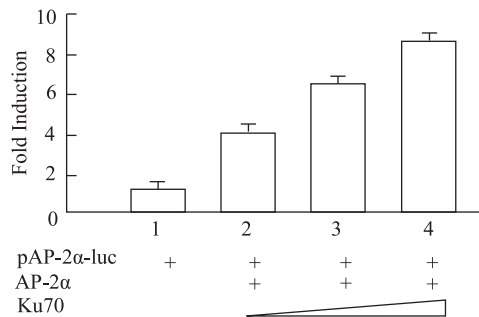
Figure 3 Ku70 and AP-2 $\alpha$  are colocalization in nucleus of HEK293 cells

## 2.4 Ku70 增强 AP-2 $\alpha$ 的转录活性

为探讨 AP-2 $\alpha$  和 Ku70 相互结合的生物学意义,考虑到一些 AP-2 $\alpha$  的结合蛋白如 Poly(ADP-ribose) polymerase<sup>[6]</sup>, positive cofactor 4<sup>[7]</sup> 和 Yin Yang 1<sup>[8]</sup> 可以增强 AP-2 $\alpha$  的转录活性,所以我们测试是否 Ku70 也可以增强 AP-2 $\alpha$  的转录活性。AP-2 $\alpha$  启动子上游有 3 个 AP-2 $\alpha$  的结合位点,分别位于-366,-165 和-95 位点,AP-2 $\alpha$  转录因子可以结合在这些位点而激活 AP-2 $\alpha$  自身的转录,形成正反馈<sup>[12]</sup>。为检测 AP-2 $\alpha$  的转录活性,我们克隆 AP-2 $\alpha$  启动子-366 至 +13 的区域(包含这 3 段 AP-2 $\alpha$  的结合位点)到 pGL3 质粒得到 AP-2 $\alpha$  转录活性报告质粒 pAP-2 $\alpha$ -luc<sup>[10]</sup>。该报告质粒与 AP-2 $\alpha$  表达质粒共转染 HEK293 细胞后,AP-2 $\alpha$  转录活性提高大约 4 倍,见图 4 lane 2,说明该报告质粒可以有效反映 AP-2 $\alpha$  的转录活性。同时再转染 0.5  $\mu$ g Ku70 表达质粒可以提高 AP-2 $\alpha$  的转录活性到 7 倍,见图 4 lane 3,而转染 1  $\mu$ g Ku70 表达质粒进一步增强 AP-2 $\alpha$  的转录活性到约 9 倍,见图 4 lane 4。这些结果显示 Ku70 可以显著增强 AP-2 $\alpha$  的转录活性,提示 Ku70 是一类新的 AP-2 $\alpha$  的转录共激活物。

## 3 讨论

AP(activator protein)转录因子家族与乳腺癌的发生相关,其中 AP-1 转录因子在乳腺癌的形成、转移和侵袭中发挥重要作用<sup>[13]</sup>,而 AP-2 转录因子高表达则促进 HER-2 癌基因的转录而导致乳腺癌。最新研究发现部分 AP-2 $\alpha$  结合蛋白作为 AP-2 $\alpha$  的



HEK293 cells were transfected with 0.5 μg of luciferase reporter pAP-2α-luc (lane 1) or with 0.5 μg of pCMV-HA-hAP-2α (lane 2) or with 0.5 μg of pCMV-HA-hAP-2α and increasing amount of pCMV-Myc-Ku70 (0.5 μg in lane 3 and 1 μg in lane 4). The fold induction of luciferase activity was calculated by assuming the activity of luciferase in the absence of AP-2α as 1. The value was from triplicate experiments

图 4 HEK293 细胞中 Ku70 增强 AP-2α 的转录活性

Figure 4 Ku70 enhances transcriptional activity of AP-2α in HEK293 cells

转录共激活物结合 AP-2α 并增强 AP-2α 的转录活性而参与 AP-2α 介导的癌变过程。在本课题中,我们采用酵母双杂交技术鉴定出 Ku70 为 AP-2α 的相互结合蛋白。免疫共沉淀和亚细胞共定位实验证实了 AP-2α 和 Ku70 蛋白在 HEK293 细胞中相互作用。在功能上我们发现 Ku70 可以显著增强 AP-2α 的转录活性,首次揭示 Ku70 是一类新的 AP-2α 的转录共激活物,提示 Ku70 有望成为治疗 AP-2α 高表达乳腺癌的新靶点。有趣的是最近发现 Ku70 是另一类转录因子雄激素受体 (androgen receptor) 的转录共激活物, Ku70 可以结合雄激素受体而增强雄激素受体在前列腺癌细胞中的转录活性<sup>[14]</sup>。

Ku70 是 DNA-PK (DNA-dependent protein kinase) 的调节亚单位之一,参与 DNA 修复,端粒维持, V(D)J 重组, 转录调控等过程<sup>[15]</sup>。尽管 Ku 在 DNA 修复中的作用及机制一直是令人关注的焦点,近来的研究揭示 Ku 在转录调控中的作用同样重要。Ku 可以结合 RNA polymerase II 并和众多转录因子相互作用<sup>[16]</sup>。在本研究我们首次发现 DNA 修复蛋白 Ku70 可以结合 AP-2α 而参与 AP-2α 介导的转录活动,是一类新的 AP-2α 的转录共激活物。值得注意的是最近另一类参与 DNA 修复的蛋白 Poly (ADP-ribose) polymerase 也被鉴定为 AP-2α 的转录共激活物<sup>[6]</sup>。结合我们的结果,这些研究表明 DNA 修复蛋白如 Ku 和 Poly (ADP-ribose) polymerase 等可以结合 AP-2α 而参与转录调节,揭示出 DNA 修复和转录之间的新联系。

AP-2α 的转录共激活物如 Poly (ADP-ribose) polymerase, positive cofactor 4 和 Yin Yang 1 等与

AP-2α 相互作用的生物学功能还只是停留在乳腺癌细胞系水平,其病理学意义尚未在临床乳腺癌组织标本中得以进一步探究。因此,下一步我们将收集临床乳腺癌组织标本,检测 Ku70 和 AP-2α 蛋白的表达情况,分析其病理学特征,对 Ku70 蛋白作为新的乳腺癌标志物及药物治疗靶点的前景作出评价,为乳腺癌的预防和治疗提供新的思路和方向。

参考文献:

- [1] Eckert D, Buhl S, Weber S, et al. The AP-2 family of transcription factors[J]. *Genome Biol*, 2005, 6(13): 246.
- [2] 林凯, 杨智勇, 王廷华. 转录因子 AP-2 与肿瘤的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(8): 972-974.
- [3] Brand FX, Ravel N, Gauchez AS, et al. Prospect for anti-her2 receptor therapy in breast cancer[J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(1B): 715-722.
- [4] Boshier JM, Totty NF, Hsuan JJ, et al. A family of AP-2 proteins regulates c-erbB-2 expression in mammary carcinoma[J]. *Oncogene*, 1996, 13(8): 1701-1707.
- [5] Pellikainen J, Naukkarinen A, Ropponen K, et al. Expression of HER2 and its association with AP-2 in breast cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(10): 1485-1495.
- [6] Kannan P, Yu Y, Wankhade S, et al. Poly ADP-ribose polymerase is a coactivator for AP-2-mediated transcriptional activation [J]. *Nucleic Acids Res*, 1999, 27(3): 866-874.
- [7] Kannan P, Tainsky MA. Coactivator PC4 mediates AP-2 transcriptional activity and suppresses ras-induced transformation dependent on AP-2 transcriptional interference [J]. *Mol Cell Biol*, 1999, 19(1): 899-908.
- [8] Begon DY, Delacroix L, Vernimmen D, et al. Yin Yang 1 Cooperates with Activator Protein 2 to Stimulate ERBB2 Gene Expression in Mammary Cancer Cells [J]. *Biol Chem*, 2005, 280(26): 24428-24434.
- [9] Näär AM, Lemon BD, Tjian R. Transcriptional coactivator complexes [J]. *Annu Rev Biochem*, 2001, 70: 475-501.
- [10] Li M, Wang Y, Hung MC, et al. Inefficient proteasomal-degradation pathway stabilizes AP-2alpha and activates HER-2/neu gene in breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(4): 802-811.
- [11] McPherson LA, Loktev AV, Weigel RJ. Tumor suppressor activity of AP2α mediated through a direct interaction with p53 [J]. *Biol Chem*, 2002, 277(47): 45028-45033.
- [12] Bauer R, Imhof A, Pscherer A, et al. The genomic structure of the human AP-2 transcription factor [J]. *Nucleic Acids Res*, 1994, 22(8): 1413-1420.
- [13] 殷咏梅, 束永前, 陈晓峰, 等. TNF-α 通过 JNK 和 AP-1 途径调节乳腺癌 MCF-7 细胞 VEGF 的表达 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2009, 16(1): 12-17.
- [14] Mayeur GL, Kung WJ, Martinez A, et al. Ku is a novel transcriptional recycling coactivator of the androgen receptor in prostate cancer cells [J]. *Biol Chem*, 2005, 280(11): 10827-10833.
- [15] Gullo C, Au M, Feng G, et al. The biology of Ku and its potential oncogenic role in cancer [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2006, 1765(2): 223-234.
- [16] Sheppard HM, Liu X. Transcription by RNA polymerase II in DNA-PK deficient scid mouse cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1493(1-2): 41-47.