

胞内氯离子通道蛋白 1 与结肠癌关系的研究进展



喻晶, 周程继, 程龙, 王攀

川北医学院附属医院普外科胃肠外科(四川南充 637000)

【摘要】 目的 总结胞内氯离子通道蛋白 1 (CLIC1) 与结肠癌关系的研究进展。方法 综述近年来关于 CLIC1 与结肠癌关系研究进展的相关文献并对其进行分析。结果 CLIC1 可作为氯离子通道发挥其生理功能, 组织分布广泛, 在多种肿瘤组织中高表达。CLIC1 的异常表达可导致多种疾病, 其也参与结肠癌的发生、发展、转移、治疗等许多过程。结论 CLIC1 有望作为结肠癌早期诊断的生物标志物及基因治疗的靶点; 对于调控其表达的关键基因、参与结肠癌发生、进展的信号转导具体途径以及与其他相关分子的相互作用等目前仍不清楚, 有待更进一步研究。

【关键词】 结肠癌; 胞内氯离子通道蛋白 1; 肿瘤转移

Research progress of relationship between chloride intracellular channel protein 1 and colonic cancer

YU Jing, ZHOU Chengji, CHENG Long, WANG Pan

Department of Gastrointestinal Surgery and Department of General Surgery, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, P. R. China

Corresponding author: WANG Pan, Email: ncwangpan@163.com

【Abstract】 Objective To summarize research progress of relationship between chloride intracellular channel protein 1 (CLIC1) and colonic cancer. **Method** The related literatures in recent years on the relationship between the CLIC1 and the colon cancer were reviewed and analyzed. **Results** The CLIC1 could play its physiological function as a chloride ion channel, with a wide tissue distribution and high expression in many tumor tissues. The abnormal expression of CLIC1 could result in many diseases and participate in many processes such as the occurrence, development, metastasis, and treatment of the colon cancer. **Conclusions** CLIC1 might be a biomarker for early diagnosis and a target for gene therapy of colon cancer; key genes that regulate its expression, signal transduction pathways involved in occurrence and progression of colon cancer, and interaction with other related molecules are still unclear, and further study is needed.

【Keywords】 colonic cancer; chloride intracellular channel protein 1; tumor metastasis

胞内氯离子通道蛋白 1 (chloride intracellular channel protein 1, CLIC1) 是 p64 基因家族的成员之一, 主要表达于细胞核, 也可存在于细胞浆及细胞膜^[1]。近年来较多研究表明, CLIC1 高表达于多种肿瘤组织中, 其高表达常与肿瘤的发生及转移有密切的关系, 其亦参与结肠癌的进展过程。笔者现就 CLIC1 在结肠癌中的最新研究进展作一综述。

1 CLIC1 的分子结构与特点

CLIC1 是第一个被发现的具有多种重要生理功能的人类氯离子通道蛋白家族中的一员, 其基因定位于人染色体 6p21.3, 其蛋白由 241 个氨基酸残基组成, 相对分子质量大小为 27 000, 表达于细胞核、细胞浆及细胞膜中^[1]。

CLIC1 具有可溶型和整合膜型两种正常的形式, 可溶型形式可自发转化成整合膜型的形式, Hossain 等^[2]的研究发现, 这种转换是由膜脂质组成特别是胆固醇以及外部因素如氧化作用和 pH 调

DOI: 10.7507/1007-9424.201801114

基金项目: 中央财政支持地方高校课题(项目编号: SCKBMI-13-004); 四川省卫生计生厅课题(项目编号: 130334)

通信作者: 王攀, Email: ncwangpan@163.com

节,然而目前尚不清楚调节 CLIC1 膜插入的精确生理机制,但其研究结果首次证实了 CLIC1 中的磷脂酰化膜两种不同结构的取向取决于胆固醇的存在与否。

通过晶体结构分析发现,CLIC1 的晶体结构在 1.4 Å (0.14 nm) 分辨率被确定;通过序列分析发现,CLIC1 晶体结构主要有两个疏水区,其中 N 末端有 $\alpha 1$ 螺旋和 $\beta 2$ 折叠, C 末端为 $\alpha 6$ 螺旋。通过人工双层脂质膜和细胞脂质膜结构的研究^[3]发现,CLIC1 的整合膜型形式中 C 末端在膜内侧, N 末端是细胞膜结合的位点。CLIC1 的 C 末端与谷胱甘肽 S 转移酶具有高度的同源性^[4-5]; N 末端含有硫氧还原蛋白域,是高度保守区域,可折叠形成谷氧还原蛋白,谷氧还原蛋白的 Trp35 被认为是 CLIC1 蛋白的跨膜结构的起点位^[6-7]。

2 CLIC1 的生物学功能和组织分布特点

2.1 CLIC1 的生物学功能

通过蛋白结构分析、点突变等研究方法进一步证实了离子通道蛋白可通过形变并相互结合形成寡聚体而锚定于细胞膜表面,从而发挥着离子通道的作用。CLIC1 表现出外向整流的单一电流电导,与钾离子、钠离子及其他阴离子来共同维持细胞膜电位的稳定^[8-9]。

CLIC1 不仅通过离子通道,其还可能参与细胞内氧化应激、细胞周期调节、细胞凋亡、血管生成等过程。可溶型的 CLIC1 通过插入脂质双分子层,从而形成跨膜蛋白^[10],此过程可能会受到细胞内环境所调控^[11-12],具体整合的过程可能与细胞内环境的 pH 值、激酶、氧化状态、细胞周期等调节有关^[11-15]。有研究^[14-15]表明,细胞内 pH 值可明显影响可溶型 CLIC1 构象的稳定性, pH 值的高低可改变蛋白质插入细胞膜的阻力(蛋白质插入)。也有研究^[11]表明,氧化环境下可溶型单体 CLIC1 可发生分子构象重排,其 Cys24 和 Cys59 可形成分子内二硫键,从而稳定重排的结构,跨膜区的分子进一步多聚化可以在细胞膜形成细胞膜通道^[5]。还有研究^[16]表明,CLIC1 的 N 末端所包含完整的谷胱甘肽结合域,即通过 Cys24 位点以共价键的形式来结合谷胱甘肽,在特定的条件下 CLIC1 发生形变暴露谷胱甘肽结合位点,可能通过未知的酶联反应,进一步形成寡聚体,插入脂质双分子层后形成氯离子通道结构。此外,一些特定分子也可能影响 CLIC1 的功能,如胆固醇有促进 CLIC1 发生形变从而有利于这些分子插入细胞膜的脂质双分子层的作用^[17]。

2.2 CLIC1 的组织分布特点

近年来研究^[18-19]发现,CLIC1 在进化过程中高度保守,其表达水平在物种间差异比较小,并存在于多种组织和器官里。对小鼠的研究^[20]发现,CLIC1 的 mRNA 广泛存在于各种组织中,尤其高表达于骨骼肌、肾脏和肝脏组织中。免疫组织化学检测结果^[21]发现,CLIC1 在气管、胆囊、肝内胆管、胰腺管、近端肾小管等表面的单层柱状上皮细胞表达尤为明显,且存在于细胞的顶端,总体呈极化分布;在食管上皮细胞中 CLIC1 的表达以胞浆内膜为主,在骨骼肌则是弥漫性分布于细胞内胞浆及细胞器中,而在皮肤、消化道平滑肌、心脏、脾脏等组织器官中则表达较少。目前,尚无人体组织器官中的 CLIC1 表达谱的研究报道。

3 CLIC1 与肿瘤的相关研究

CLIC1 在多种恶性肿瘤组织中呈高表达,包括肺癌、乳腺癌、肝癌、宫颈癌、神经胶质瘤、鼻咽癌、胃癌、结直肠癌等,其在这些恶性肿瘤的高表达与较差的临床预后关系密切,CLIC1 可能成为恶性肿瘤判断预后的重要指标之一。

Wang 等^[22]发现,CLIC1 与肺癌患者的临床分期及预后关系密切;有研究者^[23]通过蛋白质组学分析方法发现,CLIC1 可能在乙型肝炎病毒发生肝癌的过程中发挥着一定的作用;同样用蛋白质组学分析及免疫组织化学方法检测结果^[24-25]发现,CLIC1 在胃癌及卵巢癌组织中也呈较明显的高表达;Setti 等^[26]发现,CLIC1 在神经胶质瘤组织中的表达和病理分期呈明显的正相关,与生存期则呈负相关;Chang 等^[27]比较鼻咽癌患者血浆及其组织中的 CLIC1 表达,结果发现,CLIC1 在鼻咽癌组织和血浆中均呈高表达,因此提出,CLIC1 可能作为血浆分子标志物来用于早期检测鼻咽癌患者。

CLIC1 与更多肿瘤的关系有待更多的研究去进一步证实,或许 CLIC1 可作为肿瘤早期诊断的生物标志物。

4 CLIC1 与结肠癌相关研究

4.1 CLIC1 与结肠癌的发生

CLIC1 在结肠组织中表达上调且在结肠组织恶性转化过程中起着重要作用。

Taguchi 等^[28]发现,在结肠腺瘤和早期结直肠癌患者血浆及瘤组织中的表达明显升高。杨小松等^[29]研究结果显示,CLIC1 在结直肠的正常黏膜组织、腺瘤组织和癌组织中的表达阳性率依次呈升高

趋势, 结果提示, CLIC1 可能与结直肠组织恶性变有关。Petrova 等^[30]的研究也提示, CLIC1 基因的过表达可能参与了结肠癌细胞的恶性转化过程。

尽管有不少研究发现了 CLIC1 在结直肠癌中表达上调, 但对于其在结直肠癌发生中的具体机制少有相关报道, 有待未来进一步研究证实。

4.2 CLIC1 与结肠癌的转移

细胞外基质降解和细胞形态改变迁移为恶性肿瘤转移中两个非常重要的过程, 其主要受肿瘤微环境、肿瘤血管生成、细胞外基质降解、细胞黏附等因素影响^[31-32]。CLIC1 在细胞膜上形成氯离子通道, 而氯离子通道中的氯通道容积调控阴离子通道 (volume-regulated anion/chloride channels, VRAC) 在维持细胞容积中发挥着重要作用。近年来愈来愈多的证据^[33-34]表明, VRAC 与肿瘤细胞的恶性生物学行为有关, 其过高表达或激活可能促进肿瘤的转移。

恶性肿瘤在转移过程中会出现细胞形态的改变, 通过细胞调节性体积缩小过程来改变细胞的体积, 当细胞外基质降解后, 体积缩小的癌细胞伸出伪足, 从而突破细胞外基质, 然后沿基底膜缺损处及狭窄的基底间隙穿过, 继而发生远处转移^[35]。

有研究者^[36]使用 CLIC1 特异性阻断剂和 RNA 干扰 CLIC1 可明显降低结肠癌细胞的迁移和侵袭能力, 且发现 CLIC1 主要表达于结肠癌细胞膜, 通过其氯离子通道功能介导从而调节结肠癌的转移。王攀等^[37]的研究发现, CLIC1 基因在结肠癌组织中表达上调明显, 其蛋白表达与癌组织浸润程度、淋巴结转移和 TNM 分期密切相关, 从而证实了 CLIC1 与结肠癌转移有关; 该课题组的进一步研究^[38]表明, CLIC1 可通过调节缺氧-复氧微环境中的活性氧簇/细胞外信号调节激酶途径参与结肠癌的转移。Gurski 等^[39]发现, CLIC1 对于内皮细胞和肿瘤细胞中嵌入的纤维蛋白的三维基质的稳定性是至关重要的; 伪足的稳定性与 CLIC1 和 β -3 整合素的相互作用有关; 随着 CLIC1 枯竭以及 β -3 整合素耗尽, 肌球蛋白轻链激酶 (MYLK) 在细胞中减少, 结果提示, CLIC1 对于整合素介导的肌动蛋白在植入纤维蛋白细胞中的重要作用。

以上这些研究结果表明, CLIC1 是肿瘤侵袭、转移和血管生成的重要因素, 但其参与结肠癌转移的更多具体机制尚需进一步探索。

4.3 CLIC1 与结肠肿瘤的治疗

结肠癌在临床上较易复发, 大多数患者的死因并非原发肿瘤所致, 而是死于转移癌^[40]。因此, 针

对其特点, 控制肿瘤的转移, 从而对于改善患者的预后及提高患者的远期生存率具有重要意义。

CLIC1 定位于结肠癌细胞膜, 可发挥离子通道的功能; 同时可溶型的 CLIC1 可能发挥类似氧化应激的“感受器”功能^[38, 41], 而肿瘤的发生及进展与细胞氧化应激密切相关^[31], 结果提示, 抑制 CLIC1 的功能或表达可能降低肿瘤细胞的氧化应激过程, 从而可能影响肿瘤的发生及进展, 最终达到改善患者预后和提高生存期的目的。

Fujimoto 等^[42]在对乳腺癌的研究中发现, CLIC1 是癌细胞中的主要氯离子电导, 并且氯离子通道蛋白抑制剂和 siRNA 介导的抑制作用明显下调癌细胞中 HER2 的转录, 结果提示, 氯离子通道可调控 HER2 的转录, 可能氯离子通道蛋白抑制剂对 HER2 靶向治疗耐药的乳腺癌患者有一定的治疗作用。He 等^[43]在对胆囊癌中的研究中采用 CLIC1 的基因沉默方法, 证实了 CLIC1 基因沉默可以促进细胞凋亡并抑制胆囊癌细胞的增殖、迁移和侵袭。同样, Nanaware 等^[44]的研究也表明, CLIC1 的基因沉默方法确有可能成为潜在的治疗目标。但是, Chernet 等^[45]的研究通过使用 CLIC1 氯通道的超极化来实现抑制肿瘤的发生, 这暗示了不需要基因治疗的方式。Wang 等^[46]采用中药化合物作为 CLIC1 的抑制剂构建模型, 基于结构的对接方法对中药数据库进行筛选, 利用聚类和配体-蛋白质相互作用分析, 从而获得有效作用的中药化合物, 这种方式也为我们提供了进一步研究的临床思路。

氯离子通道蛋白抑制剂或 siRNA 能否用于结肠癌患者的治疗, 有待进一步研究证实其可行性。

5 问题与展望

虽然大量的研究已经证实了 CLIC1 可能参与了结肠肿瘤的发生、发展、转移、治疗等诸多过程。但目前的研究主要在组织标本或体外细胞水平, 人体内的研究尚未见报道, 许多具体的作用机制尚不清楚。对于调控其表达的关键基因、参与结肠癌发生、进展的信号转导具体途径以及与其他相关分子的相互作用等目前仍不清楚, 有待更进一步研究。随着现代分子生物学技术不断深入的发展, 对离子通道不断的研究, 并对 CLIC1 的认识愈加清晰, 未来或许有望将 CLIC1 作为结肠癌早期诊断的生物标志物及治疗的靶点。

参考文献

- 1 Jia N, Dong S, Zhao G, et al. CLIC1 overexpression is associated

- with poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(2): 892-896.
- 2 Hossain KR, Holt SA, Le Brun AP, *et al.* X-ray and neutron reflectivity study shows that CLIC1 undergoes cholesterol-dependent structural reorganization in lipid monolayers. *Langmuir*, 2017, 33(43): 12497-12509.
 - 3 Hossain KR, Al Khamici H, Holt SA, *et al.* Cholesterol promotes interaction of the protein CLIC1 with phospholipid monolayers at the air-water interface. *Membranes (Basel)*, 2016, 6(1): pii: E15.
 - 4 Jones PM, Curmi PM, Valenzuela SM, *et al.* Computational analysis of the soluble form of the intracellular chloride ion channel protein CLIC1. *Biomed Res Int*, 2013, 2013: 170586.
 - 5 Al Khamici H, Hossain KR, Cornell BA, *et al.* Investigating sterol and redox regulation of the ion channel activity of CLIC1 using tethered bilayer membranes. *Membranes (Basel)*, 2016, 6(4): pii: E51.
 - 6 Peter B, Ngubane NC, Fanucchi S, *et al.* Membrane mimetics induce helix formation and oligomerization of the chloride intracellular channel protein 1 transmembrane domain. *Biochemistry*, 2013, 52(16): 2739-2749.
 - 7 Hare JE, Goodchild SC, Breit SN, *et al.* Interaction of Human Chloride Intracellular Channel Protein 1 (CLIC1) with Lipid Bilayers: A Fluorescence Study. *Biochemistry*, 2016, 55(27): 3825-3833.
 - 8 Liu B, Billington CK, Henry AP, *et al.* Chloride intracellular channel 1 (CLIC1) contributes to modulation of cyclic AMP-activated whole-cell chloride currents in human bronchial epithelial cells. *Physiol Rep*, 2018, 6(2), doi: [10.14814/phy2.13508](https://doi.org/10.14814/phy2.13508).
 - 9 Agarwal A, Kasinathan A, Ganesan R, *et al.* Curcumin induces apoptosis and cell cycle arrest via the activation of reactive oxygen species-independent mitochondrial apoptotic pathway in Smad4 and p53 mutated colon adenocarcinoma HT29 cells. *Nutr Res*, 2018, 51: 67-81.
 - 10 Tulk BM, Kapadia S, Edwards JC. CLIC1 inserts from the aqueous phase into phospholipid membranes, where it functions as an anion channel. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002, 282(5): C1103-C1112.
 - 11 Littler DR, Harrop SJ, Fairlie WD, *et al.* The intracellular chloride ion channel protein CLIC1 undergoes a redox-controlled structural transition. *J Biol Chem*, 2004, 279(10): 9298-9305.
 - 12 Singh H, Ashley RH. Redox regulation of CLIC1 by cysteine residues associated with the putative channel pore. *Biophys J*, 2006, 90(5): 1628-1638.
 - 13 Fanucchi S, Adamson RJ, Dirr HW. Formation of an unfolding intermediate state of soluble chloride intracellular channel protein CLIC1 at acidic pH. *Biochemistry*, 2008, 47(44): 11674-11681.
 - 14 Achilonu I, Fanucchi S, Cross M, *et al.* Role of individual histidines in the pH-dependent global stability of human chloride intracellular channel 1. *Biochemistry*, 2012, 51(5): 995-1004.
 - 15 Gururaja Rao S, Ponnalagu D, Sukur S, *et al.* Identification and characterization of a bacterial homolog of chloride intracellular channel (CLIC) protein. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8500.
 - 16 Al Khamici H, Brown LJ, Hossain KR, *et al.* Members of the chloride intracellular ion channel protein family demonstrate glutaredoxin-like enzymatic activity. *PLoS One*, 2015, 10(1): e115699.
 - 17 Valenzuela SM, Alkhamici H, Brown LJ, *et al.* Regulation of the membrane insertion and conductance activity of the metamorphic chloride intracellular channel protein CLIC1 by cholesterol. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56948.
 - 18 Zhu J, Xu Y, Ren G, *et al.* Tanshinone II A sodium sulfonate regulates antioxidant system, inflammation, and endothelial dysfunction in atherosclerosis by downregulation of CLIC1. *Eur J Pharmacol*, 2017, 815: 427-436.
 - 19 Domingo-Fernández R, Coll RC, Kearney J, *et al.* The intracellular chloride channel proteins CLIC1 and CLIC4 induce IL-1 β transcription and activate the NLRP3 inflammasome. *J Biol Chem*, 2017, 292(29): 12077-12087.
 - 20 Ulmasov B, Bruno J, Oshima K, *et al.* CLIC1 null mice demonstrate a role for CLIC1 in macrophage superoxide production and tissue injury. *Physiol Rep*, 2017, 5(5): pii: e13169.
 - 21 Ulmasov B, Bruno J, Woost PG, *et al.* Tissue and subcellular distribution of CLIC1. *BMC Cell Biol*, 2007, 8: 8.
 - 22 Wang W, Xu X, Wang W, *et al.* The expression and clinical significance of CLIC1 and HSP27 in lung adenocarcinoma. *Tumour Biol*, 2011, 32(6): 1199-1208.
 - 23 Wei X, Li J, Xie H, *et al.* Chloride intracellular channel 1 participates in migration and invasion of hepatocellular carcinoma by targeting maspin. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(1): 208-216.
 - 24 Chen CD, Wang CS, Huang YH, *et al.* Overexpression of CLIC1 in human gastric carcinoma and its clinicopathological significance. *Proteomics*, 2007, 7(1): 155-167.
 - 25 Yu W, Qu H, Cao G, *et al.* MThsp70-CLIC1-pulsed dendritic cells enhance the immune response against ovarian cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 494(1-2): 13-19.
 - 26 Setti M, Savalli N, Osti D, *et al.* Functional role of CLIC1 ion channel in glioblastoma-derived stem/progenitor cells. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(21): 1644-1655.
 - 27 Chang YH, Wu CC, Chang KP, *et al.* Cell secretome analysis using hollow fiber culture system leads to the discovery of CLIC1 protein as a novel plasma marker for nasopharyngeal carcinoma. *J Proteome Res*, 2009, 8(12): 5465-5474.
 - 28 Taguchi A, Rho JH, Yan Q, *et al.* MAPRE1 as a plasma biomarker for early-stage colorectal cancer and adenomas. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015, 8(11): 1112-1119.
 - 29 杨小松, 池畔. 细胞内氯离子通道蛋白 1 蛋白表达与结直肠癌发生、发展及预后的关系. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(7): 745-749.
 - 30 Petrova DT, Asif AR, Armstrong VW, *et al.* Expression of chloride intracellular channel protein 1 (CLIC1) and tumor protein D52 (TPD52) as potential biomarkers for colorectal cancer. *Clin Biochem*, 2008, 41(14-15): 1224-1236.
 - 31 Albin A, Bruno A, Noonan DM, *et al.* Contribution to tumor angiogenesis from innate immune cells within the tumor microenvironment: implications for immunotherapy. *Front Immunol*, 2018, 9: 527.
 - 32 Pal M, Bhattacharya S, Kalyan G, *et al.* Cadherin profiling for therapeutic interventions in epithelial mesenchymal transition (EMT) and tumorigenesis. *Exp Cell Res*, 2018, 368(2): 137-146.
 - 33 Jentsch TJ, Lutter D, Planells-Cases R, *et al.* VRAC: molecular identification as LRRC8 heteromers with differential functions. *Pflugers Arch*, 2016, 468(3): 385-393.
 - 34 Hoffmann EK, Sorensen BH, Sauter DP, *et al.* Role of volume-regulated and calcium-activated anion channels in cell volume

- homeostasis, cancer and drug resistance. *Channels (Austin)*, 2015, 9(6): 380-396.
- 35 Green BJ, Panagiotakopoulou M, Pramotton FM, *et al.* Pore shape defines paths of metastatic cell migration. *Nano Lett*, 2018, 18(3): 2140-2147.
- 36 Wang P, Zhang C, Yu P, *et al.* Regulation of colon cancer cell migration and invasion by CLIC1-mediated RVD. *Mol Cell Biochem*, 2012, 365(1-2): 313-321.
- 37 王攀, 张超, 刘涛, 等. CLIC-1 mRNA 及蛋白在结肠癌的表达及临床意义. *第三军医大学学报*, 2011, 33(22): 2407-2409.
- 38 Wang P, Zeng Y, Liu T, *et al.* Chloride intracellular channel 1 regulates colon cancer cell migration and invasion through ROS/ERK pathway. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(8): 2071-2078.
- 39 Gurski LA, Knowles LM, Basse PH, *et al.* Relocation of CLIC1 promotes tumor cell invasion and colonization of fibrin. *Mol Cancer Res*, 2015, 13(2): 273-280.
- 40 Arnold MW. Colon cancer: The road traveled. *Surg Oncol Clin N Am*, 2018, 27(2): xv-xviii, doi: [10.1016/j.soc.2017.11.012](https://doi.org/10.1016/j.soc.2017.11.012).
- 41 Liang J, Shaulov Y, Savage-Dunn C, *et al.* Chloride intracellular channel proteins respond to heat stress in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0184308.h.
- 42 Fujimoto M, Inoue T, Kito H, *et al.* Transcriptional repression of HER2 by ANO1 Cl⁻ channel inhibition in human breast cancer cells with resistance to trastuzumab. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(1): 188-194.
- 43 He YM, Zhang ZL, Liu QY, *et al.* Effect of CLIC1 gene silencing on proliferation, migration, invasion and apoptosis of human gallbladder cancer cells. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(5): 2569-2579.
- 44 Nanaware PP, Ramteke MP, Somavarapu AK, *et al.* Discovery of multiple interacting partners of gankyrin, a proteasomal chaperone and an oncoprotein-evidence for a common hot spot site at the interface and its functional relevance. *Proteins*, 2014, 82(7): 1283-1300.
- 45 Chernet BT, Levin M. Transmembrane voltage potential of somatic cells controls oncogene-mediated tumorigenesis at long-range. *Oncotarget*, 2014, 5(10): 3287-3306.
- 46 Wang W, Wan M, Liao D, *et al.* Identification of potent chloride intracellular channel protein 1 inhibitors from traditional Chinese medicine through structure-based virtual screening and molecular dynamics analysis. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 4751780.

收稿日期: 2018-01-28 修回日期: 2018-06-04
本文编辑: 蒲素清