

doi: 10.3969/j.issn.0490-6756.2019.03.025

RBM5 蛋白的 RNA 识别区在肿瘤细胞周期 调控中作用的研究

王 迪, 吴传芳

(四川大学生命科学学院功能基因组实验室, 成都 610065)

摘要: 为分析 RNA 识别区(RNA recognition motif, RRM)在 RBM5 蛋白调控肿瘤细胞周期中的作用,本研究利用低表达 RBM5 的 A549 细胞系构建了 A549/Vector、A549/RBM5-WT、A549/RBM5- Δ RRM 三种稳定细胞株,通过流式细胞术检测,发现仅有 A549/RBM5-WT 能显著阻滞细胞于 G1 期,说明 RRM 区是 RBM5 抑制细胞周期进程必不可少的区域.利用 Western Blot 检测细胞中 cyclin A 与 Phospho-Rb(ser 795)的蛋白水平差异,证明了 RBM5 蛋白的 RRM 能够参与其介导的 pRb 去磷酸化以及抑制 cyclin A 表达,从而抑制细胞周期进程.

关键词: RBM5; RNA 识别区; 流式细胞术; Western Blot; 细胞周期

中图分类号: Q291 **文献标识码:** A **文章编号:** 0490-6756(2019)03-0531-06

Research on the role of RNA recognition motif domains of RBM5 protein in theregulation of tumor cell cycle

WANG Di, WU Chuan-Fang

(Departement of Functional Genome, College of Life Sciences, Sichuan University, Chengdu 610065, China)

Abstract: In order to analyze the role of RNA recognition region (RRM) in the regulation of tumor cell cycle by RBM5 protein, three stable cell lines A549/Vector, A549/RBM5-WT, A549/RBM5- Δ RRM were constructed by using A549 cell line with low expression of RBM5. The phase of cell cycle analysis by Flow cytometry showed that only A549/RBM5-WT was arrested in G1 phase, indicating that the RRM region was essential for RBM5 to inhibit cell cycle progression. Using Western Blot to detect the difference between cyclin A and Phospho-Rb (ser 795), it was proved that RRM of RBM5 protein could participate in pRb dephosphorylation mediated by RBM5 and inhibit cyclin A expression, thus inhibiting cell cycle progression.

Keywords: RBM5; RNA recognition motif domain; Flow Cytometry; Western Blot; cell cycle

1 引 言

基因治疗是当前癌症治疗的新手段,抑癌基因作为基因治疗常用的靶点受到广泛关注,目前研究

较多的抑癌基因有 P53^[1,2]、Rb^[3]、P21^[4]和 APC^[5]等.抑癌基因 RBM5 早在 1996 年就已经被克隆出来,但是对 RBM5 的研究相对较少. RBM5 基因位于 3 号染色体短臂 2 区 1 带 3 亚带(3p21.3),在假

收稿日期: 2018-04-21

基金项目: 国家自然科学基金(31300674)

作者简介: 王迪(1992-),女,河南省商丘市人,硕士研究生,研究方向:细胞分子生物学. E-mail: wangd0302@126.com

通讯作者: 吴传芳. E-mail: wuchuanfang@scu.edu.cn

定的人类肺癌的肿瘤抑制基因区域中^[6-8],其编码的 RNA 结合基序蛋白 5(RNA binding motif protein 5, RBM5)是 RNA 结合基序蛋白家族成员,属于肿瘤抑制因子。

在过去几年中,科研工作者致力于研究 RBM5 的功能机制。2006 年,Oh 等^[9]提出 RBM5 抑制肿瘤的模式,表明 RBM5 可能是 pre-mRNA 剪接过程中的转录后调节子。为支撑这一观点,Bonnal 等^[10]证明 RBM5 通过与剪接因子 U2AF 结合调节 Fas 促凋亡/抑凋亡剪接变体的比例。并且,Fushimi 等^[11]报道,RBM5 与 casp-2 pre-mRNA 结合并调节 casp-2L 和 casp-2S 两种剪接变体的平衡。可见 RBM5 在肿瘤细胞增殖、凋亡过程中扮演重要角色。但 RBM5 中负责其功能活性的结构域及具体机制仍不清楚。

RBM5 作为 RNA 结合蛋白,具有两个 RRM(aa98~178, aa231~315),RRM 是大多数蛋白与 RNA 结合并发挥作用的区域^[12],蛋白质-RNA 的直接作用在生命活动中有着重要意义。因此,本文重点探究 RBM5 的 RRM 在细胞周期调控中的作用。本实验室张磊博士根据 RBM5 结构域的特点,去除两个 RRM,再利用 RBM5 低表达的 A549 细胞系,建立了稳定细胞株 A549/Vector、A549/RBM5-WT、A549/RBM5- Δ RRM。基于此,本文利用流式细胞术检测细胞周期,并通过 Western Blot 实验检测三种稳定细胞株中 cyclin A 与 Phospho-Rb(ser 795)的蛋白水平差异。

2 材料与方法

2.1 材料

2.1.1 细胞系 人肺癌细胞系 A549、NCI-H1299、稳定细胞株 A549/Vector、A549/RBM5-WT、A549/RBM5- Δ RRM、人乳腺癌细胞系 MDA-MB-231、T47D 和 MCF7、人结肠癌细胞系 CaCo2、人胚肾细胞 HEK293 由本实验室保存,人食管鳞癌细胞系 KYSE-150 由其他实验室惠赠。

2.1.2 主要试剂 细胞培养基 DMEM、RPMI-1640、MEM、L-15 以及胎牛血清购于 HyClone 公司;RevertAid Reverse Transcriptase、dNTPs、RiboLock RNase Inhibitor 购于 Thermo 公司;TRIzol 购于 Invitrogen 公司;MTT (Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide)、DMSO 购于 Sigma 公司;ECL、PI 染料购于 Life Technology;anti-cyclin A 抗体购于 Epitomics 公司;anti-Phospho-Rb (ser

795)、anti-beta-actin 抗体以及辣根过氧化酶 (HRP) 标记的二抗购于 Santa Cruz; RT-qPCR EasyTMMix 购于成都福际生物技术有限公司;引物由华大基因有限公司合成。

2.2 方法

2.2.1 细胞培养 A549、HEK293、CaCo2、A549/Vector、A549/RBM5-WT、A549/RBM5- Δ RRM 稳定细胞株,在含 10%胎牛血清和 1%青霉素-链霉素的 DMEM 培养基中,于 5%CO₂、37℃ 培养; NCI-H1299、T47D、KYSE-150 在含 10%胎牛血清和 1%青霉素-链霉素的 RPMI-1640 培养基中,于 5%CO₂、37℃ 培养; MCF7 在含 10%胎牛血清和 1%青霉素-链霉素的 MEM 培养基中,于 5%CO₂、37℃ 培养; MDA-MB-231 在含 10%胎牛血清和 1%青霉素-链霉素的 L-15 培养基中,于 37℃ 培养。

2.2.2 总 RNA 提取与 cDNA 合成 培养细胞至 70%~80%汇合度,用 TRIzol 收集细胞,提取总 RNA,通过紫外分光光度法定量并通过琼脂糖凝胶电泳检测质量。取 1 μ g 总 RNA 用 DNase I 在 37℃ 处理,去除可能的基因组 DNA 污染,之后以 6 聚体随机引物进行逆转录反应合成 cDNA。

2.2.3 稳定细胞株鉴定 按照图 2 中箭头所示位置设计三对 RT-qPCR 引物,F1&R1、F2&R2 分别检测 RRM1 与 RRM2 区域,F3&R3 检测 RBM5 的 OCRE 与 Zn 结构域之间的一段特异性序列(表 1)。以 ACTB 为内参基因,配制 20 μ L 反应体系,每个样品设三个复孔,反应条件为 95℃ 预变性 3 min,95℃ 变性 10 s,58℃ 退火 15 s,72℃ 延伸 20 s (共 40 个循环)。反应与数据分析均使用 StepOne-Plus 仪器完成。

表 1 用于 RT-qPCR 检测的寡核苷酸引物

Tab. 1 Sequences of oligonucleotide primers used for RT-PCR detection

Primer name	Sequence(5'→3')
R1-Fp	AGAGCGATATTCGAGAAAT
R1-Rp	CCACGAAGGCGAAACCAC
R2-Fp	CGATACAAGGCTTCTACTA
R2-Rp	TGCTGGGTCTGTTTGTCT
R3-Fp	TACGGCATTCCAGAACCT
R3-Rp	CAAGCCAGAGCCTTCCCGC
ACTB-Fp	CTCCTCCCTGGAGAAGAGCTA
ATCB-Rp	CCTTCTGCATCTGTCTGGCAA

2.2.4 MTT 法检测细胞增殖 培养细胞至 70%~80%汇合度,A549/Vector、A549/RBM5-WT、A549/RBM5- Δ RRM 三种稳定细胞株按照 10⁴

个/孔的细胞量接种,每板设 4 个重复孔,共接种 5 个 96 孔细胞培养板,接种后每隔 24 h(共检测 5 天),加入 20 μ L MTT 溶液(5mg/mL,用 1 \times PBS 配制,pH=7.4),继续培养 4 h 后,弃去培养基,每孔加入 100 μ L DMSO,振荡 10 min,用酶标仪在 570 nm 波长下测定吸光度(OD 值).取实验孔 OD 值与调零孔(培养基,MTT,DMSO)OD 值的差平均值 \pm 标准差,来绘制细胞增殖曲线,结果为三次重复实验.

2.2.5 流式细胞术 培养 A549 细胞至 70%~80%汇合度,用 1 \times PBS 洗涤收集的细胞三次,加入 0.3 mL 1 \times PBS 重悬细胞,迅速打入 0.7 mL 预冷的无水乙醇中,轻柔混匀,-20 $^{\circ}$ C 过夜固定细胞.固定过的细胞离心后,弃去上清,1 \times PBS 洗涤 3 次以去除残留的乙醇,并用含有 0.2 mg RNase A 的 1 mL PI/Triton X-100 染色液(20 μ g PI/0.1% Triton X-100)重悬细胞,37 $^{\circ}$ C 染色 15 min.最后用 BD 流式细胞仪测定细胞周期.

2.2.6 Western Blot 培养细胞至 70%~80%汇合度,用组织裂解法提取细胞总蛋白,经过 SDS-PAGE 凝胶电泳分离后转印至硝酸纤维素膜上,转膜过程中,转膜槽要置于冰水浴中保持低温状态.转膜结束后,用封闭缓冲液(1 \times TBS,0.1% Tween-20 和 5% w/v 脱脂奶粉)常温封闭膜 1h,之后加入 anti-cyclin A、anti-Phospho-Rb(ser 795)及 anti-beta-actin 抗体分别与膜在 4 $^{\circ}$ C 过夜孵育,PBST(1 \times TBS,0.1% Tween-20)洗膜后,加入 HRP 标记的二抗,室温孵育 1h,PBST 洗膜后用 ECL 显色,最后通过 Bio-Rad 凝胶成像系统观察结果.

3 结果与分析

3.1 RBM5 在肺癌细胞中低表达

在肺癌发生早期,常伴随着 3 号染色体短臂 2 区 1 带 3 亚带(3p21.3)区域的缺失^[13],该区域全长 270kb,含有 19 个抑癌基因,其中就包括 RBM5^[14],这些抑癌基因杂合性缺失是肺癌的发病机制之一.为了探究 RBM5 在不同肿瘤细胞中表达量的差异,我们利用 RT-qPCR 检测 RBM5 在人肺癌细胞系(A549 和 NCI-H1299)、人食管鳞癌细胞系(KYSE-150)、人乳腺癌细胞系(MDA-MB-231、T47D 和 MCF7)、人结肠癌细胞系(CaCo2)以及人正常细胞系(HEK293)中的表达水平(图 1).结果显示,与正常细胞相比,RBM5 在肿瘤细胞

中表达量均较低,特别是在肺癌细胞中,表达水平仅为 HEK293 中表达量的 4.16%和 7.63%.基于 RBM5 在肺癌细胞中低表达,我们选取 A549 细胞系作为实验细胞模型.

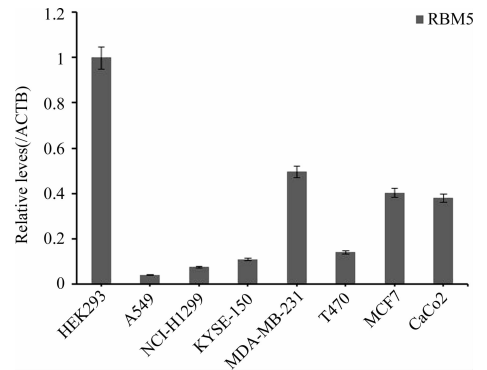


图 1 RBM5 在不同类型人类肿瘤细胞中的表达水平
Fig. 1 Expression of RBM5 in different types of human tumor cells

3.2 稳定细胞株的鉴定

RBM5 的 CDS 区全长 2448bp,编码长度为 815aa 的蛋白,具有两个 RNA 识别区、两个锌指结构、一个精氨酸-丝氨酸富含结构域及一个 G-patch 结构域,另外还有一个 OCRE 八聚体重复域^[15-16](图 2).蛋白结构域可以自稳定,通常能够独立进行折叠,并不需要蛋白其他部分参与,因此,本实验室张磊博士利用 RBM5 低表达的 A549 细胞系,构建了 A549/Vector、A549/RBM5-WT 及缺失 RRM 的 A549/RBM5- Δ RRM 三种稳定细胞株.

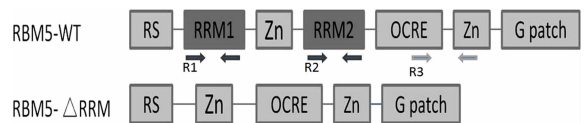


图 2 蛋白 RBM5-WT 和缺失突变体 RBM5- Δ RRM 的结构示意图

Fig. 2 Construction of RBM5-WT protein and deletion mutation RBM5- Δ RRM

通过 RT-qPCR 对三种稳定细胞株进行鉴定(图 3).结果显示,与 A549/Vector 相比,A549/RBM5-WT 中 RBM5 显著高表达($P < 0.05$),A549/RBM5- Δ RRM 中 RBM5 高表达显著,但是 RRM1 及 RRM2 区域的表达量与 A549/Vector 中无显著差异($P > 0.05$),三种稳定细胞株即为实验所需的.

3.3 RBM5 蛋白的 RNA 识别区抑制细胞增殖

通过 MTT 法细胞活性检测实验,我们发现

A549/Vector、A549/RBM5- Δ RRM 两种细胞株增殖速度相差不大,而 A549/RBM5-WT 细胞株较之于二者来说增殖速度显著减慢(图 4)。可见,RBM5 的 RRM 能够显著抑制细胞增殖。

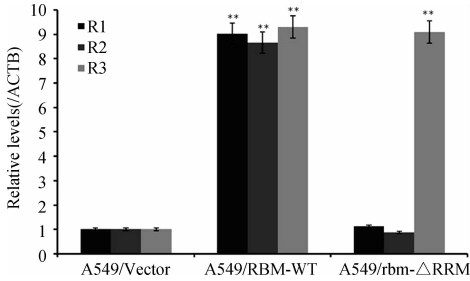


图 3 稳定细胞株的 RT-qPCR 检测

Fig. 3 Detection of stable cell lines by RT-qPCR
Values represent mean \pm SD, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3.4 RBM5 蛋白的 RNA 识别区是其抑制细胞周期进程所必需的

为了检测 RBM5 及其缺失突变体 RBM5- Δ RRM 对细胞周期的影响,我们选用 PI 单染法检测三种稳定细胞株 A549/Vector、A549/RBM5-

WT、A549/RBM5- Δ RRM 的细胞周期进程。

流式细胞术结果显示,与 A549/Vector 相比,A549/RBM5-WT 能显著抑制细胞周期进程,使多数细胞停留在 G1 期($P < 0.05$),而缺失突变体 A549/RBM5- Δ RRM 对细胞周期无显著影响($P > 0.05$)(图 5)。因此,RRM 是 RBM5 抑制细胞周期进程必不可少的区域。

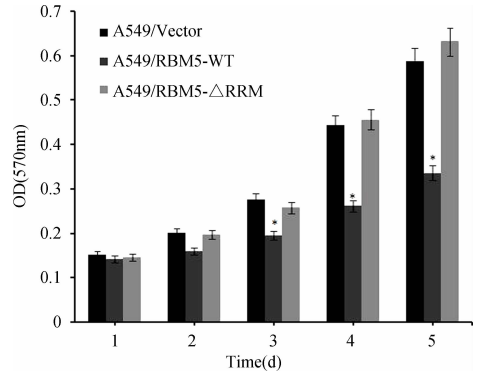


图 4 MTT 法检测细胞增殖

Fig. 4 Detection of cell proliferation by MTT
Values represent mean \pm SD, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

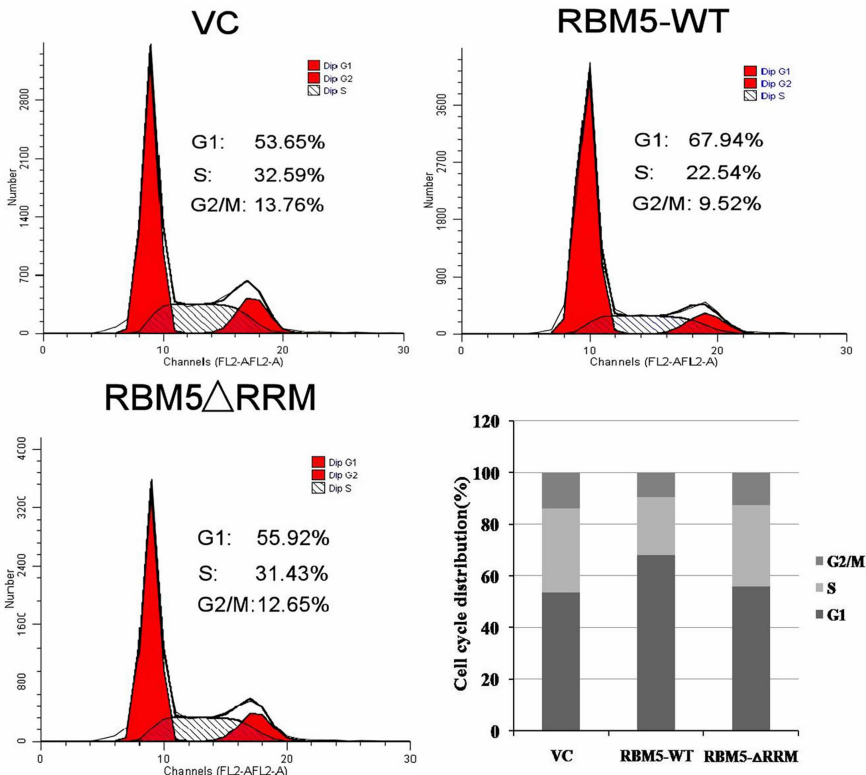


图 5 三种稳定细胞株的细胞周期检测

Fig. 5 Cell cycle detection of stable cell lines

3.5 RBM5 蛋白的 RNA 识别区是其介导的 pRb 去磷酸化及抑制 cyclin A 表达的关键元件

在细胞周期进程中,cyclin A 是一个被严格调

控的关键因子,主要受转录因子 E2F 调控^[17-19]。而 Rb 蛋白(pRb)通过与 E2F 相互作用参与调控 cyclin A,它存在两种状态:低磷酸化 pRb 和高磷酸化

pRb. 低磷酸化 pRb 与 E2F 结合, 能抑制 cyclin A 转录, 而当 pRb 转变为高磷酸化形式后, 不再与 E2F 结合, 解离后的 E2F 则开启 cyclin A 的转录^[20-21]. 为了检测 RBM5 及其缺失突变体 RBM5- Δ RRM 对 pRb 磷酸化形式及 cyclin A 表达量的影响, 我们裂解 A549/Vector、A549/RBM5-WT、A549/RBM5- Δ RRM 细胞, 通过 Western Blot 检测细胞裂解液中 cyclin A 及 Phospho-Rb(ser 795) 的含量. 结果显示, 较之于 A549/Vector, A549/RBM5-WT 中的 RBM5 过表达能明显降低 pRb 的磷酸化水平并抑制 cyclin A 的表达, 而缺失突变体 A549/RBM5- Δ RRM 对 pRb 的磷酸化水平及 cyclin A 的表达没有显著影响, 这表明 RRM 是 RBM5 发挥作用所必需的(图 6).

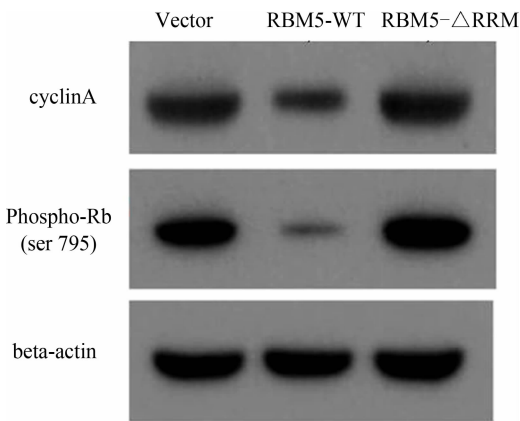


图 6 Western blot 检测稳定细胞株中 cyclin A 及 Phospho-Rb(ser 795) 的表达水平

Fig. 6 Detecting expression of Phospho-Rb (ser 795) and cyclin A in stable cell lines via western blot

4 讨论

肿瘤细胞中抑癌蛋白与致癌蛋白共同存在, 各自发挥调控功能, 相互拮抗作用. 不同基因或蛋白在不同的组织或细胞中表达量高低不尽相同, RBM5 在肺癌细胞中低表达, 但在乳腺癌细胞、结肠直肠癌细胞等癌细胞中表达量较高. 很多抑癌基因和抑癌蛋白都会在肿瘤细胞中高表达^[22-23], 这是生物体自身抗肿瘤的反应, 肿瘤细胞也会对此进行“反抗”, 激活致癌蛋白以及致癌通路, 来抵抗机体对其的杀伤作用. 在高表达 RBM5 的肿瘤细胞中, RBM5 起到阻滞细胞周期、促进细胞凋亡的作用, 在一定程度上会抑制肿瘤细胞的发展, 但各种致癌通路也同时存在, 对于 RBM5 的作用会产生拮抗反应, 所以即使 RBM5 高表达, 肿瘤细胞也不可能

完全被杀死. RBM5 在正常细胞中表达量是很高的, 但是在正常细胞中, RBM5 阻滞细胞周期与促进凋亡的作用不会被激活.

为了探究 RRM 是否为 RBM5 中调控细胞增殖与凋亡的重要结构域, 我们利用低表达 RBM5 的 A549 细胞系建立了稳定细胞株 A549/Vector、A549/RBM5-WT 和 A549/RBM5- Δ RRM. 结果发现, 与 A549/Vector 相比, A549/RBM5-WT 稳定细胞株的细胞周期进程被抑制, 并且 cyclin A 和 Phospho-Rb(ser 795) 蛋白水平明显降低, 而缺失突变体 A549/RBM5- Δ RRM 则与 A549/Vector 比无明显变化. 以上结果表明 RRM 是 RBM5 介导的 pRb 去磷酸化及抑制 cyclin A 表达, 进而抑制细胞周期进程的关键元件, 揭示了 RRM 是 RBM5 调控细胞周期过程中不可缺少的部分.

本研究为 RBM5 功能区域的探索提供了方向, RBM5 具有两个 RRM, 在此并未具体区分 RRM1 与 RRM2 各自的功能. 有研究者解析出溶液状态下 RBM5 的 RRM2 的三维结构, 发现其具有 RRM 家族蛋白的典型特征, 预测 RRM2 能与 caspase-2 pre-mRNA 结合, 为研究 RBM5 在 caspase-2 剪切中的作用提供了思路^[24]. 对于 RBM5 的 RRM1 的研究较少, 其功能有待发现. 若想更进一步明确 RBM5 的 RRM 功能, 可以找出与 RRM 直接结合的 RNA 分子或复合体, 并探究其是否参与 pRb 去磷酸化及 cyclin A 表达调控, 进而找出可能存在的作用机制. RBM5 作为肿瘤抑制因子, 加深其在肿瘤抑制过程中的作用以及生物学功能的研究, 不久的将来 RBM5 有望成为肿瘤治疗的靶点.

参考文献:

- [1] Olst E S, Blijlevens M, Menezes R X D, *et al.* A genome-wide siRNA screen for regulators of tumor suppressor p53 activity in human non-small cell lung cancer cells identifies components of the RNA splicing machinery as targets for anticancer treatment [J]. *Mol Oncol*, 2017, 11: 534.
- [2] 万杨, 吕涛, 肖智雄. p53 突变蛋白对人肺癌细胞中 E-cadherin 的表达调控及细胞迁移的影响 [J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2016, 53: 657.
- [3] Wang C Y, Xu Z B, Wang J P, *et al.* Rb deficiency accelerates progression of carcinoma of the urinary bladder in vivo and in vitro through inhibiting autophagy and apoptosis [J]. *Int J Oncol*, 2017,

- 50; 1221.
- [4] Abbas T, Dutta A. p21 in cancer: intricate networks and multiple activities [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9: 400.
- [5] Feng H, Zhang Z, Qing X, *et al.* Promoter methylation of APC and RAR- β genes as prognostic markers in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 100: 109.
- [6] Timmer T, Terpstra P, Van d B A, *et al.* A comparison of genomic structures and expression patterns of two closely related flanking genes in a critical lung cancer region at 3p21. 3 [J]. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7: 478.
- [7] Lerman M I, Minna J D. The 630-kb lung cancer homozygous deletion region on human chromosome 3p21. 3: identification and evaluation of the resident candidate tumor suppressor genes [J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 6116.
- [8] Mourtadamaarabouni M, Keen J, Clark J, *et al.* Candidate tumor suppressor LUCA-15/RBM5/H37 modulates expression of apoptosis and cell cycle genes [J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312: 1745.
- [9] Oh J J, Razfar A, Delgado I, *et al.* 3p21. 3 tumor suppressor gene H37/Luca15/RBM5 inhibits growth of human lung cancer cells through cell cycle arrest and apoptosis [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 3419.
- [10] Bonnal S, Martínez C, Förch P, *et al.* RBM5/Luca-15/H37 regulates fas alternative splice site pairing after exon definition [J]. *Mol Cell*, 2008, 32: 81.
- [11] Fushimi K, Ray P, Kar A, *et al.* Up-Regulation of the proapoptotic caspase 2 splicing isoform by a candidate tumor suppressor, RBM5 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 15708.
- [12] Kobayashi T, Ishida J, Musashi M, *et al.* p53 transactivation is involved in the antiproliferative activity of the putative tumor suppressor RBM5 [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128: 304.
- [13] Ji L, Minna J D, Roth J A. 3p21. 3 tumor suppressor cluster: prospects for translational applications [J]. *Future Oncol*, 2005, 1: 79.
- [14] Zhao L, Li R, Shao C, *et al.* 3p21. 3 tumor suppressor gene RBM5 inhibits growth of human prostate cancer PC-3 cells through apoptosis [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10: 247.
- [15] Hong L, Jie Z, Chen S, *et al.* Differential expression of RBM5, EGFR and KRAS mRNA and protein in non-small cell lung cancer tissues [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012, 31: 36.
- [16] Mourão A, Bonnal S, Soni K, *et al.* Structural basis for the recognition of spliceosomal SmN/B/B' proteins by the RBM5 OCRE domain in splicing regulation [J]. *Elife*, 2016, 5: e14707.
- [17] Soucek T, Pusch O, Hengstschlägerotttnad E, *et al.* Deregulated expression of E2F-1 induces cyclin A- and E-associated kinase activities independently from cell cycle position [J]. *Oncogene*, 1997, 14: 2251.
- [18] Mudryj M, Devoto S H, Hiebert S W, *et al.* Cell cycle regulation of the E2F transcription factor involves an interaction with cyclin A [J]. *Cell*, 1991, 65: 1243.
- [19] Dyson N. The regulation of E2F by pRB-family proteins [J]. *Genes Dev*, 1998, 12: 2245.
- [20] Van d H S, Dyson N J. Conserved functions of the pRB and E2F families [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008, 9: 713.
- [21] Cao L, Peng B, Yao L, *et al.* The ancient function of RB-E2F pathway: insights from its evolutionary history [J]. *Biol Direct*, 2010, 5: 55.
- [22] 陈志红, 钱海鑫, 马圭, 等. p53 在结肠癌中的表达及临床意义 [J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2004, 14: 44.
- [23] 许接天, 胡兰琳, 彭确昆, 等. 基于表达谱分析筛选肾母细胞瘤关键基因 [J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2018, 55: 415.
- [24] Song Z, Wu P, Ji P, *et al.* Solution structure of the second RRM domain of RBM5 and its unusual binding characters for different RNA targets [J]. *Biochemistry*, 2012, 51: 6667.

引用本文格式:

中文: 王迪, 吴传芳. RBM5 蛋白的 RNA 识别区在肿瘤细胞周期调控中作用的研究 [J]. *四川大学学报: 自然科学版*, 2019, 56: 531.

英文: Wang D, Wu C F. Research on the role of RNA recognition motif domains of RBM5 protein in theregulation of tumor cell cycle [J]. *J Sichuan Univ: Nat Sci Ed*, 2019, 56: 531.