

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.08.025

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230213.1603.002.html\(2023-02-13\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.R.20230213.1603.002.html(2023-02-13))

NPRL2 基因的研究进展*

陈志雄¹综述,唐伟²,郑斌^{3△}审校

(1. 重庆大学附属肿瘤医院胃肠肿瘤中心 400030; 2. 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科 400016;

3. 重庆市荣昌区人民医院泌尿外科 402460)

[摘要] 氮渗透酶调节酶 2(NPRL2)基因既往被称为肿瘤候选基因 4,定位于人染色体 3p21.3 区域。该基因目前已在肺癌、乳腺癌、肾癌、结直肠癌、前列腺癌和膀胱癌等多种肿瘤和某些非肿瘤疾病(如癫痫等)中得到研究,但有关其机制的报道存在差异。近年来,研究发现 NPRL2 在细胞氨基酸缺乏状态下参与 mTORC1 信号通路的调控并能影响细胞自噬。鉴于该基因功能的多样性和在肿瘤等疾病中的重要性,该文梳理了 NPRL2 基因分子结构、细胞组织分布、生物功能学的研究现状并作一综述,以便于为该基因的后续研究提供信息便利。

[关键词] 氮渗透酶调节酶 2;肿瘤;基因;综述

[中图法分类号] R73-3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2023)08-1248-05

Research advances of NPRL2 gene*

CHEN Zhixiong¹, TANG Wei², ZHENG Bin^{3△}

(1. Gastrointestinal Oncology Center, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030,

China; 2. Department of Urologic Surgery, First Affiliated Hospital of Chongqing Medical

University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Urologic

Surgery, Rongchang People's Hospital, Chongqing 402460, China)

[Abstract] Nitrogen permease regulator like 2 (NPRL2), formerly known as tumor suppressor candidate 4 (TUSC4), is located on human chromosome 3p21.3. At present, this gene has been studied in a variety of tumors (lung cancer, breast cancer, kidney cancer, colorectal cancer, prostate cancer, bladder cancer, etc.) and some non-tumor diseases (epilepsy), but there are differences in the reports on its mechanism, and there are even cancer-promoting effects in some tumors. In recent years, the study found that NPRL2 is involved in the regulation of mTORC1 signaling pathway and can affect autophagy in the absence of amino acids in cells. In view of the diversity of functions of NPRL2 gene and its importance in tumor and other fields, this paper reviews the current research status of NPRL2 gene molecular structure, cell tissue distribution and biological function, so as to provide the information convenience for the follow-up research of NPRL2 gene.

[Key words] nitrogen permease regulator-like 2; tumor; gene; review

氮渗透酶调节酶 2(nitrogen permease regulator-like 2, NPRL2)基因发现至今已有 20 余年。最初,研究人员通过基因芯片结合生物信息学,发现小细胞肺癌患者染色体 3p21.3 区域有约 630 kb 区域含多种抑癌基因(tumor suppressor genes, TSGs),其中就包括 NPRL2 基因。NPRL2 基因起初被认为是一种抑癌候选基因,早期的生物信息学预测和功能学研究提示其参与细胞周期、凋亡和 DNA 损伤修复通路^[1],随后有研究发现其在乳腺癌^[2]、肾癌^[3-4]、结直肠癌^[5]中发挥抑癌作用。随着研究的深入,近年来发现 NPRL2 在其他肿瘤(例如宫颈癌、前列腺癌、膀胱癌等)中呈

高表达^[6-8],甚至发挥促癌细胞生长作用。在功能方面,研究发现 NPRL2 不仅参与溶酶体转运和氨基酸代谢^[9]、西罗莫司靶蛋白复合物 1(mammalian target of rapamycin complex 1, mTORC1)形成^[6,10]和自噬^[11-12],也参与癫痫的重要发病机制^[13]。这提示 NPRL2 基因在不同组织、不同细胞中的功能存在明显差异。鉴于 NPRL2 基因与肿瘤、代谢和癫痫等密切相关,本文梳理相关文献研究,对该基因的结构、表达分布、生物学功能做一综述,为后续研究提供信息便利。

1 NPRL2 结构和组织分布特点

1.1 一般概况

* 基金项目:重庆市卫生健康委员会面上项目(2016MSXM182)。
△ 通信作者, E-mail:zb0515@163.com。

作者简介:陈志雄(1985—),主治医师,博士,主要从事胃肠肿瘤外科基

2000年, LERMAN等^[14]报道小细胞肺癌细胞染色体3p21.3区存在约120 kb纯合缺失区域, 该区域含多种TSGs, 其中包括NPRL2。NPRL2基因有以下别名: NPR2基因、NPR2L基因、肿瘤候选基因4(tumor suppressor candidate 4, TUSC4)和FFEVF2。该基因编号位10641, 精确定位于3p21.31, 共7种剪接变体^[14], 其中完整者具有10个内含子、11个外显子, 编码380个氨基酸, 相对分子质量为 43.7×10^3 , 部分剪接变体因无义介导的mRNA降解(nonsense-mediated mRNA decay, NMD)不能翻译成蛋白, 但某些突变可能引起NPRL2蛋白结构异常而参与癫痫发病^[13]。NPRL2的蛋白质生物信息学(WoLFPSORT)预测其细胞定位为细胞质, 后续研究^[6,9-10]证实其细胞质定位, 并且参与某些蛋白复合体(如GATOR1)并协助mTORC1转运到溶酶体表面以发挥后续功能^[6,10]。该蛋白具有2个部分, 其中氨基酸残基62~79的肽段为核定位序列(nuclear localization sequence, NLS), 残基86~98的肽段(颗粒蛋白)定性为蛋白结合域。NPRL2在物种间具有高度保守性: 酿酒酵母、蠕虫和果蝇的该基因全长有65%的同源性; 小鼠NPRL2编码的蛋白与人有97%的部分相同。某些转录因子如c-Jun^[15]、E2F1/FOXO^[16]参与NPRL2的转录调节。

1.2 正常组织和肿瘤组织中的表达情况

根据The Human Protein Atlas的数据(<https://www.proteinatlas.org/>), NPRL2基因及其编码蛋白在不同正常组织中存在差异, 在大脑皮质、海马和尾状核、肝脏、平滑肌和脂肪组织中几乎无表达, 在胃组织中表达丰富, 其他组织有少量表达。另外, 在TCGA数据库中的17个瘤种之间, NPRL2的表达也存在差异。在基因水平层面, NPRL2在尿路上皮癌、前列腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌中相对其他瘤种表达更为丰富。在蛋白层面, NPRL2在某些淋巴瘤、肺癌、结直肠癌和乳腺癌中表达相对丰富, 而在其他肿瘤中低表达甚至不表达。有学者在肝癌^[17]、结肠癌^[18]小样本临床研究发现NPRL2呈低表达, 因样本数量少、试验检测方式、抗体种类等存在差异, 结果可能与大数据库(TCGA数据库、The Human Protein Atlas)结果不尽相同。总体上, NPRL2的RNA和蛋白水平在表达上存在某些差异, 除外检测方法和(或)试剂等因素外, 不难理解肿瘤中的NPRL2至少在翻译/翻译后的水平上可能存在调控机制, 影响了蛋白表达。目前已知泛素结合酶E2M(ubiquitin-conjugating enzyme E2M, UBE2M)在泛素化途径方面影响了NPRL2的降解^[19]。

2 NPRL2的功能学研究情况

2.1 NPRL2的抑癌作用

在NPRL2被发现后, 有研究发现NPRL2发挥抑癌作用。LERMAN等^[14]和SEKIDO等^[20]发现

NPRL2基因在小细胞肺癌、乳腺癌中存在失活现象, 认为其启动子区纯合子缺失与微卫星不稳定有关。后发现NPRL2基因启动子区CpG岛不丰富, 无DNA甲基化, NPRL2失活与DNA甲基化关系不大^[21]。体外试验发现, 过表达NPRL2基因能抑制H1299和A549肺癌细胞野生型的生长, 阻滞细胞周期和诱导凋亡^[22], 而过表达NPRL2基因对具有3p21.3 120 kb区域类似杂合缺失的H358细胞及正常支气管上皮细胞则没有上述作用。该研究同时发现, 裸鼠成瘤后在瘤体内注射携带NPRL2的腺病毒或携带NPRL2纳米颗粒能明显抑制肿瘤生长^[23], 证实其在肺癌中具有抑制肿瘤的作用。NPRL2对肾癌细胞也具有明显抑制作用^[3,21]。

一项研究发现, 构建pEGFP-N1-NPRL2质粒转染SGC7901胃癌细胞能阻滞G0/G1期发展, 增加细胞凋亡, 同时降低其侵袭和迁移功能^[24]。ZENG等^[4]采用生物工程技术, 利用细胞质转导肽将NPRL2蛋白导入肾癌细胞中, 能增加肾癌细胞凋亡, 抑制其生长。HUANG等^[25]发现, 人脑胶质瘤细胞NPRL2基因呈低表达, 其表达与组织学分级呈负相关, 上调胶质瘤细胞的NPRL2基因表达能阻滞G₀/G₁期。LIU等^[5]发现, 转染携带NPRL2基因慢病毒的HCT116和HT29大肠癌细胞出现细胞周期G₁阻滞, 凋亡增加, 侵袭力降低, 同时p-AKT和Bcl2表达降低。有回顾性研究发现, NPRL2在肝癌^[17]、结肠癌^[18]、骨肉瘤^[26]、胶质瘤^[25]和乳腺癌^[2]中低表达与患者不良预后相关。有关NPRL2基因抑癌机制的报道不一, 特别是NPRL2能结合不同蛋白发挥差异的生物学功能。ATSUO等^[27]采用杂交双酵母和共沉淀试验证实NPRL2蛋白能与磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(3-Phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1)蛋白结合, 抑制后者磷酸化及其下游通路, 发挥抑癌作用。而PENG等^[2]通过免疫共沉淀试验发现NPRL2蛋白与人表皮生长因子受体2蛋白物理结合减少BRCA1泛素化降解, 致使乳腺癌细胞DNA修复缺陷而增加凋亡。这些在肺癌、乳腺癌、结直肠癌、肾癌、胶质瘤等中的研究提示, NPRL2基因发挥了抑癌作用。

2.2 NPRL2的促癌作用

2018年, 一项小样本回顾性分析发现, 前列腺癌中的NPRL2基因高表达, 并且与临床不良预后相关^[7], 进一步开展体外和体内^[11,28]试验, 证实NPRL2基因有促进前列腺癌细胞生长的作用, 敲低其表达能抑制癌细胞生长, 阻滞细胞周期, 增加凋亡^[11], 这也是首次观察到NPRL2的促癌作用。另外, 该课题组在膀胱癌中发现NPRL2可促进膀胱癌细胞增殖, 且敲低NPRL2表达后癌细胞凋亡增加。上述研究揭示了NPRL2在前列腺癌和膀胱癌中具有促进癌细胞生长的作用, 而非抑癌作用。在转录水平上, 转录因子c-

Jun、E2F1 能与 NPRL2 的上游启动子序列结合而调控其表达^[15-16]。在翻译后修饰方面,泛素化结合酶 UBE2M 与 NPRL2 结合后减少 NPRL2 蛋白的多聚泛素化和蛋白酶体降解途径^[19],最终发挥促增殖、减少凋亡的作用。以上研究证实,NPRL2 在前列腺癌和膀胱癌中发挥促癌作用。

2.3 NPRL2 的其他作用

2.3.1 NPRL2 与药物敏感度的研究

有报道称,酵母的 NPRL2 是顺铂和阿霉素的靶点^[29],NPRL2 的表达水平与 2 种药物的敏感度呈明显正相关,推测作为同源类似物的 NPRL2 与顺铂敏感度相关^[21]。KENTARO 等^[23]首次证实非小细胞肺癌外源性 NPRL2 表达后对顺铂的敏感度提高了 2~3 倍,体内、体外试验发现,过表达 NPRL2 后会明显增加肿瘤细胞凋亡。另外,体外试验发现肉瘤细胞系(HT1080)过表达 NPRL2 后对顺铂、紫杉醇、阿霉素、VP-16(依托泊苷)和 17-AAG(热休克蛋白 90 抑制剂)的敏感度明显增加^[27]。在乳腺癌中,沉默 U2OS 细胞系 NPRL2 后会增加鲁卡帕尼/瑞卡帕尼(多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂)的敏感度^[2]。在消化系统肿瘤中,结肠癌 HCT116 细胞系过表达 NPRL2 后对氟尿嘧啶^[30]、奥沙利铂^[31]的敏感度明显增加。在前列腺癌中,NPRL2 的表达影响奥拉帕尼^[28]、多西他赛^[12]、依维莫司^[11]的敏感度,其过表达增加了这些药物的耐药性,敲低其表达将恢复药物敏感度。

2.3.2 NPRL2 与 mTORC1 信号通路、自噬的关系

除了影响药物的敏感度,NPRL2 还参与某些重要的细胞生物学效应。mTORC1 信号通路参与代谢、生长和免疫等多种核心生物学功能,已明确细胞微环境中氨基酸多寡能影响 Rag GTPases 活性,决定是否有助于 mTORC1 转运到溶酶体表面转导后续信号。2009 年,有研究发现酵母中存在 NPRL2/3 复合体^[32],该复合体能感受细胞质缺乏氨基酸并传导给 mTORC1。随后,通过质谱联合免疫共沉淀并结合上位性分析方法,在人 HEK293 细胞中发现 DEPDC5、NPRL2、NPRL3 组成 GATOR1^[6],发挥 GAP 活性作用,负性调节细胞氨基酸缺乏时传导的信号,抑制 GATOR1 的某个亚基致使 mTORC1 信号通路不受氨基酸缺乏的影响。研究也在多种肿瘤细胞中发现氨基酸缺乏后的细胞信号通路紊乱,这可能与 NPRL2、NPRL3 突变或缺失有关。最近的研究发现,KICSTOR 复合体(含 KPTN、ITFG2、C12orf66、SZT2 蛋白)通过其中的 SZT2 蛋白与 GATOR1 结合,再与 GATOR2 共同将糖、氨基酸缺乏时的信号传递给 mTORC1,而过表达 GATOR1 则会抑制 mTORC1 信号^[10]。研究观察到,敲低前列腺癌细胞 NPRL2 表达后出现 mTORC1 信号增强、自噬减弱^[11-12]。mTORC1 信号增强能促进核酸合成,有助于 DNA 复制、核糖体合成、细胞生长和增殖,但敲低

NPRL2 表达却能阻滞前列腺癌细胞生长,说明沉默 NPRL2 后仍有其他未知、能抑制细胞生长的机制,且这种机制的作用大于 mTORC1 信号通路的促生长作用,值得进一步研究。

自噬是一种复杂的细胞生物学功能,通过形成双侧脂质囊形装置,回收再利用细胞质“废物”(细胞器碎片、小分子蛋白,脂质成分等),有助于维持细胞在恶劣微环境下(缺氧、营养饥饿、放化疗等)的存活和生长。研究人员在酵母中发现 NPR2 突变后影响自噬和 mTORC1 信号通路,之后又在前列腺癌中发现 NPRL2 能影响自噬^[11-12]和 mTORC1 信号通路和药物敏感度。NPRL2 沉默后自噬功能受损,癌细胞容易对抗癌药物(多西他赛、依维莫司)敏感。NPRL2 参与某些氨基酸的代谢,NPRL2 是小鼠胚胎存活的必需物质^[9],也在肝脏造血中发挥关键作用。NPRL2 在溶酶体表面富集,参与酸化,是钴胺素(维生素 B12)合成、甲硫氨酸代谢不可或缺的因子。这些研究提示,NPRL2 与自噬、某些氨基酸代谢具有密切联系。

2.3.3 NPRL2 与癫痫的关系

研究已明确,mTOR 通路与癫痫密切相关^[33-34],进化上高度保守的 mTORC1 各个复合体突变与癫痫的有关报道较少。2016 年,MICHAEL 等^[13]在对 404 例无关联的局灶性癫痫患者采用二代测序,确定了 5 种 NPRL2 和 NPRL3 的突变类型。2 个成员局灶癫痫家族外显子测序分析确定,NPRL2 和 NPRL3 为候选致病基因。在某些患有与脑畸形相关局灶性癫痫的患者中发现 DEPDC5 蛋白中有 18 种新突变,其作为 GATOR1 的组成蛋白参与不同营养成分缺乏时 mTORC1 信号通路调节,可能导致脑神经细胞功能异常而引发癫痫。国内有研究收集了 546 例病因未知癫痫患者进行外显子基因测序,其中有 31 例患者存在 GATOR1 突变^[35],包括 17 种 DEPDC5 突变、2 种 NPRL2 突变及 8 种 NPRL3 突变。脑电图特征上:8 例患者出现额区为主的类周期样尖波或尖慢波,4 例患者表现为全导多棘慢波,3 例患者以单侧导为主的棘慢波。额叶为主的类周期尖波或尖慢波可能是 GATOR1 突变癫痫的标志性脑电图,77.4%(24/31)的患者对抗癫痫药物反应良好。上述研究提示,NPRL2 基因突变后可能影响神经发育异常。最近,研究人员发现 NPRL2 会影响电压门控钠离子通道^[36],这可能与神经异常放电并引发癫痫有关,靶向 mTORC1 具有协同抗癫痫的作用^[33,36-37]。

3 小结与展望

既往认为 NPRL2 作为一种抑癌候选基因在某些肿瘤发挥抑癌作用,但近年研究发现其在前列腺癌、膀胱癌中发挥促癌作用,故 NPRL2 可能不宜直接称为 TSGs。笔者发现,现有研究即使采用相同的免疫共沉淀技术和目标工具细胞,NPRL2 的目标结合蛋白也会不一致^[2,6,27]。某些大型研究中心通过质谱分

析和免疫共沉淀试验发现 NPRL2 作为 GATOR1 成分之一参与 mTORC1 信号通路^[6,10,38],深刻影响细胞代谢信号转导、自噬。另一方面,NPRL2 影响药物耐药、氨基酸代谢和癫痫,而这些病理、生理学异常与 mTORC1 信号通路、自噬密切相关。有关 NPRL2 在转录水平、翻译后修饰和功能学方面已有广泛和较深入的研究,但 NPRL2 对细胞的糖、脂、氨基酸代谢,门控通道,细胞生物电活动方面的影响有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] LI J, WANG F, HARALDSON K, et al. Functional characterization of the candidate tumor suppressor gene NPRL2/G21 located in 3p21.3C[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(18): 6438-6443.
- [2] PENG Y, DAI H, WANG E, et al. TUSC4 functions as a tumor suppressor by regulating BRCA1 stability[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(2): 378-386.
- [3] TANG Y, JIANG L, TANG W. Decreased expression of NPRL2 in renal cancer cells is associated with unfavourable pathological, proliferation and apoptotic features[J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 20(4): 829-837.
- [4] ZENG Y, SHI X B, YUAN Z Y, et al. Biological characteristics of renal cancer cells after CTP-mediated cancer suppressor gene NPRL2 protein treatment[J]. *Biol Chem*, 2016, 397(11): 1163-1171.
- [5] LIU A Y, LIU M N, PEI F H, et al. Functional characterization of the nitrogen permease regulator-like-2 candidate tumor suppressor gene in colorectal cancer cell lines[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 3487-3493.
- [6] BAR-PELED L, CHANTRANUPONG L, CHE RNIACK A D, et al. A Tumor suppressor complex with GAP activity for the Rag GTPases that signal amino acid sufficiency to mTORC1[J]. *Science*, 2013, 340(6136): 1100-1106.
- [7] CHEN Z, LUO S, CHEN Y, et al. High expression of NPRL2 is linked to poor prognosis in patients with prostate cancer[J]. *Hum Pathol*, 2018, 76: 141-148.
- [8] 朱西, 罗生军, 蒋立, 等. NPRL2 与膀胱癌患者临床病理特征的相关性及对膀胱癌细胞凋亡的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(5): 432-437.
- [9] DUTCHAK P A, LAXMAN S, ESTILL S J, et al. Regulation of hematopoiesis and methionine homeostasis by mTORC1 Inhibitor NPRL2[J]. *Cell Rep*, 2015, 12(3): 371-379.
- [10] WOLFSON R L, CHANTRANUPONG L, WY ANT G A, et al. KICSTOR recruits GATOR1 to the lysosome and is necessary for nutrients to regulate mTORC1[J]. *Nature*, 2017, 543(7645): 438-442.
- [11] CHEN Z, JIANG Q, ZHU P, et al. NPRL2 enhances autophagy and the resistance to Everolimus in castration-resistant prostate cancer[J]. *Prostate*, 2019, 79(1): 44-53.
- [12] LUO S, SHAO L, CHEN Z, et al. NPRL2 promotes docetaxel chemoresistance in castration resistant prostate cancer cells by regulating autophagy through the mTOR pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 390(2): 111981.
- [13] RICOS M G, HODGSON B L, PIPPUCCI T, et al. Mutations in the mammalian target of rapamycin pathway regulators NPRL2 and NPRL3 cause focal epilepsy[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(1): 120-131.
- [14] 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. The International Lung Cancer Chromosome 3p21.3 Tumor Suppressor Gene Consortium[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(21): 6116-6133.
- [15] 胡代星. NPRL2 基因转录水平调控及促进前列腺癌细胞增殖的机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2021.
- [16] TANG Y, JIANG L, ZHAO X, et al. FOXO1 inhibits prostate cancer cell proliferation via suppressing E2F1 activated NPRL2 expression[J]. *Cell Biol Int*, 2021, 45(12): 2510-2520.
- [17] MA Y L, SUN J H, YAN F, et al. The expression of NPRL2 protein in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. *Chin J Hepatol*, 2012, 20(5): 390-391.
- [18] YOGURTCU B, HATEMI I, AYDIN I, et al. NPRL2 gene expression in the progression of colon tumors[J]. *Genet Mol Res*, 2012, 11(4): 4810-4816.
- [19] ZHAO X, JIANG L, HU D, et al. NPRL2 reduces the niraparib sensitivity of castration-resistant prostate cancer via interacting with UBE2M and enhancing neddylation[J]. *Exp Cell Res*, 2021, 403(2): 112614.

- [20] SEKIDO Y, AHMADIAN M, WISTUBA I, et al. Cloning of a breast cancer homozygous deletion junction narrows the region of search for a 3p21.3 tumor suppressor gene[J]. *Oncogene*, 1998, 16(24):3151-3157.
- [21] LI J, WANG F, HARALDSON K, et al. Functional characterization of the candidate tumor suppressor gene NPRL2/G21 located in 3p21.3C[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(18):6438-6443.
- [22] JI L, NISHIZAKI M, GAO B, et al. Expression of several genes in the human chromosome 3p21.3 homozygous deletion region by an adenovirus vector results in tumor suppressor activities in vitro and in vivo[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(9):2715-2720.
- [23] UEDA K, KAWASHIMA H, OHTANI S, et al. The 3p21.3 tumor suppressor NPRL2 plays an important role in cisplatin-induced resistance in human non-small-cell lung cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(19):9682-9690.
- [24] HU Z M, WANG C, JI W, et al. Effect of recombinant plasmid pEGFP-N1-NPRL2 on the biological characteristics of human gastric cancer cells[J]. *Chin J Cell Mol Imm*, 2012, 28(10):1020-1024.
- [25] HUANG N, CHENG S, MI X, et al. Downregulation of nitrogen permease regulator like-2 activates PDK1-AKT1 and contributes to the malignant growth of glioma cells[J]. *Mol Carcinog*, 2016, 55(11):1613-1626.
- [26] GAO Y, WANG J, FAN G. NPRL2 is an independent prognostic factor of osteosarcoma[J]. *Cancer Biomark*, 2012, 12(1):31-36.
- [27] KURATA A, KATAYAMA R, WATANABE T, et al. TUSC4/NPRL2, a novel PDK1-interacting protein, inhibits PDK1 tyrosine phosphorylation and its downstream signaling[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(9):1827-1834.
- [28] CHEN X, CHEN Z, ZHENG B, et al. Targeting NPRL2 to enhance the efficacy of Olaparib in castration-resistant prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(2):620-625.
- [29] SCHENK P W, BROK M, BOERSMA A W, et al. Anticancer drug resistance induced by disruption of the *Saccharomyces cerevisiae* NPR2 gene: a novel component involved in cisplatin- and doxorubicin-provoked cell kill[J]. *Mol Pharmacol*, 2003, 64(2):259-268.
- [30] LIU M N, LIU A Y, PEI F H, et al. Functional mechanism of the enhancement of 5-fluorouracil sensitivity by TUSC4 in colon cancer cells[J]. *Oncol Lett*, 2015, 10(6):3682-3688.
- [31] LIU M N, LIU A Y, DU Y J, et al. Nitrogen permease regulator-like 2 enhances sensitivity to oxaliplatin in colon cancer cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(1):1189-1196.
- [32] NEKLESA T K, DAVIS R W. A genome-wide screen for regulators of TORC1 in response to amino acid starvation reveals a conserved Npr2/3 complex[J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(6):e1000515.
- [33] MARSAN E, BAULAC S. Review: mechanistic target of rapamycin (mTOR) pathway, focal cortical dysplasia and epilepsy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2018, 44(1):6-17.
- [34] CURATOLO P, MOAVERO R, SCHEPPINGEN J, et al. mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy[J]. *Expert Rev Neurother*, 2018, 18(3):185-201.
- [35] 魏子涵, 乔晓枝, 邓艳春. GATOR1 复合物相关癫痫患者的基因特点及临床表型[C]//第八届 CAAE 国际癫痫论坛论文汇编. 青岛:中国抗癫痫协会, 2019:44-45.
- [36] HUI J B, SILVA J C H, PELAEZ M C, et al. NPRL2 inhibition of mTORC1 controls sodium channel expression and brain amino acid homeostasis[J]. *eNeuro*, 2022, 9(2):317-321.
- [37] HODGES S L AND LUGO J N. Therapeutic role of targeting mTOR signaling and neuroinflammation in epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 161:106282.
- [38] CHEN J, OU Y, YANG Y, et al. KLHL22 activates amino-acid-dependent mTORC1 signaling to promote tumorigenesis and ageing[J]. *Nature*, 2018, 557(7706):585-589.