

网络出版时间:2026-02-06 16:43:42 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260408.1017.014

UFL1维持前列腺癌细胞基因组稳定性的功能研究

马路遥¹,王 昊^{1,2}

(¹安徽理工大学医学院,淮南 232001;²中国科学技术大学附属第一医院检验科,合肥 230001)

摘要 目的 探究UFL1维持前列腺癌(PCa)细胞基因组稳定性的功能及作用。方法 利用生物信息学以及RNA-seq分析PCa非整倍体水平高与低两组数据中的差异表达基因。通过基因集富集分析(GSEA)探索UFL1可能参与的生物学过程。通过免疫荧光技术、CCK-8实验、细胞克隆实验、划痕实验以及细胞凋亡实验,系统评估UFL1对PCa细胞有丝分裂、增殖、迁移能力及凋亡率的影响。**结果** 通过生物信息学分析联合RNA-seq分析显示,UFL1在具有高基因组不稳定性特征的PCa组织及细胞系中呈现低表达。GSEA分析显示,UFL1与细胞有丝分裂生物学过程相关。免疫荧光实验显示,UFL1缺失导致PCa细胞有丝分裂过程发生染色体分离错误的频率上升。CCK-8实验、细胞克隆实验、划痕实验以及凋亡实验显示,在PCa细胞中敲低UFL1后,细胞的增殖活性与迁移能力呈现减弱趋势,细胞凋亡率呈现上升趋势。**结论** UFL1通过精确调控PCa细胞的有丝分裂进程以维持基因组稳定性,进而促进PCa细胞增殖。

关键词 UFL1;有丝分裂;染色体分离;基因组不稳定性;染色体不稳定性;前列腺癌

中图分类号 R 737.25

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2026)03-0487-08

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.03.014

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是全球男性高发恶性肿瘤,其发病率呈现显著地域差异。尽管诊疗技术不断进步,但晚期患者5年生存率仍低至30.5%^[1-3]。因此,探究影响PCa发生发展的因素迫在眉睫。

基因组稳定性是细胞生命活动的基础^[4-5]。基因组不稳定性(genomic instability, GI)是肿瘤发生的核心特征之一,通过积累驱动基因突变或表观遗传改变,促进肿瘤异质性和进化^[6]。染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)作为GI的主要形式,以非整倍体形成为特征,与肿瘤演进密切相关^[4,6-11]。此外,有研究^[12]表明,有丝分裂异常诱导的GI可触发细胞凋亡,同时抑制增殖并诱导衰老。目前,GI在PCa中的作用尚未得到充分探索。UFL1是UFM1修饰系统的唯一E3连接酶^[13],参与DNA损伤修复等多种生物学过程^[13-17]。既往研究^[18]表明,UFL1缺失可导致端粒缩短及GI的发生,然而,其在GI调节中的作用以及在PCa中的功能作用目前尚不清楚。该研究旨在探讨UFL1在PCa细胞中调控基因组稳定性的功能及作用,为开发PCa新型治疗

方案提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 细胞培养 人PCa细胞系PC3、DU145和LNCaP均购自合肥万物生物科技有限公司。PC3培养于含10%胎牛血清(苏州双湖生物科技有限公司,货号:ST11-001S)和1%双抗的F12培养基(美国Gibco公司,货号:6125425),DU145和LNCaP在添加10%胎牛血清和1%双抗的RPMI-1640(美国Gibco公司,货号:6125479)培养基中培养。所有细胞均在37℃、5%CO₂条件下培养。

1.2 差异表达基因(differential expression gene, DEG)分析 从TCGA和GEO数据库获取的PCa患者转录组数据根据非整倍体水平中位值(survminer包)划分为高/低GI组,利用edgeR软件(v3.40.0)筛选显著差异基因(|Log₂FC| ≥ 1, P_{adj} < 0.05)并通过pheatmap包(v1.0.12)可视化。基于由上海昊为泰生物科技有限公司提供的DU145(高基因组不稳定性)和LNCaP(低基因组不稳定性)细胞的RNA-Seq数据,结合临床队列分析结果,采用ggVennDiagram(v1.2.0)鉴定共同差异基因。

1.3 基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA) 采用ClusterProfiler软件包(v4.0.0)对TCGA-PRAD数据集中UFL1高、低表达两组样本进行GSEA分析(归一化富集分数(normalized enrich-

2025-11-27接收

基金项目:安徽省高校杰出青年科研项目(编号:2022AH020079)

作者简介:马路遥,女,硕士研究生;

王 昊,男,博士,研究员,通信作者,E-mail: demo@ustc.

edu.cn

ment score, NES) $| > 1$, P . adj < 0.05), 基因集从数据库 (<http://software.broadinstitute.org/gsea/index.jsp>) 中获取, 通过 ggplot2 包 (v3.4.0) 可视化显著富集的目标 ($P < 0.001$)。

1.4 转染 采用上海汉恒生物科技有限公司提供的 shUFL1-1、shUFL1-2 及空载体 shNC 慢病毒转染 PC3 细胞, 通过 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 嘌呤霉素连续筛选 1 周后, Western blot 验证获得 UFL1 敲低的细胞稳株。

1.5 免疫荧光 慢病毒转染的 PC3 细胞经 12 孔板培养 48 h 后, 依次进行 4% 多聚甲醛 (美国 Sigma-Aldrich 公司, 货号: 252549) 固定 15 min、0.5% Triton X-100 (美国 Sigma-Aldrich 公司, 货号: T8787) 通透 10 min 和 0.5% BSA (上海碧云天生物技术有限公司, 货号: ST025) 封闭 1 h 处理。细胞与 UFL1 一抗 (美国 Cell Signaling Technology 公司, 货号: 96396S) 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜后, 经 PBS (北京兰杰柯科技有限公司, 货号: BL302A) 洗涤与 Alexa Fluor™ 488 标记的二抗 (美国 Thermo Fisher 公司, 货号: P11047) 室温孵育 2 h, DAPI (美国 Sigma-Aldrich 公司, 货号: D9542) 染色后采用 Fluoromount (美国 Sigma-Aldrich 公司, 货号: F4680) 封片, 最终通过 LSM 880 共聚焦显微镜获取图像。

1.6 细胞克隆实验 慢病毒转染的 PC3 细胞 (shNC 组、shUFL1-1 组、shUFL1-2 组) 以 800 个/孔的密度接种于 6 孔板, 于 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱内恒温培养 12 d 出现可见集落。弃去培养基, 细胞经 4% 多聚甲醛室温固定 15 min, PBS 洗涤后用结晶紫 (大连美仑公司, 货号: MB4721-1) 染色 15 min, PBS 冲洗烘干后拍照记录, 利用 ImageJ 分析处理数据。

1.7 CCK-8 实验 采用 96 孔板培养系统, 分别接种 5 000 个经 shNC (对照组) 及 shUFL1-1、shUFL1-2 (实验组) 转染的 PC3 细胞, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱内孵育, 设置 0、24、48、72 h 4 个时间点。各组细胞经 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养后, 更换为含 10 μL CCK-8 试剂 (上海碧云天生物技术有限公司, 货号: C0037) 的 100 μL 新鲜培养基, 继续孵育 3 h 后使用酶标仪检测 450 nm 吸光度值并绘制增殖曲线。

1.8 细胞划痕实验 在 6 孔板内分别接种经 shNC、shUFL1-1、shUFL1-2 转染的 PC3 细胞, 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养 24 h 至完全汇合后, 使用 10 μL 枪头垂直均匀地划 3 条竖线, PBS 清洗 3 次后更换无血清培养基。分别在 0、24 和 48 h 进行显微拍照, 通过 ImageJ 软件定量分析细胞迁移率。

1.9 流式细胞术 采用 UFL1 慢病毒感染 PC3 细胞 48 h 后制备 5 $\times 10^5$ 个/mL 单细胞悬液, 经 PBS 洗涤后按凋亡检测试剂盒 (江苏凯基生物科技股份有限公司, 货号: KGA1102-50) 说明书进行 Annexin V-FITC/PI 双染, 流式细胞仪检测后通过 FlowJo 10 软件分析细胞凋亡率。

1.10 Western blot 实验 细胞样品经 PBS 洗涤后采用含蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂 I 和磷酸酶抑制剂 II (美国 TargetMol 公司, 货号: C0001、C0002、C0003) 的预冷 RIPA 裂解液 (上海碧云天生物技术有限公司, 货号: P0013B) 冰上裂解 30 min, 4 $^{\circ}\text{C}$ 离心后取上清液与 5 \times SDS 上样缓冲液混合并 100 $^{\circ}\text{C}$ 变性 10 min。蛋白质经 7.5% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离后转印至 0.22 μm PVDF 膜 (美国 Sigma-Aldrich 公司, 货号: ISEQ00010), 5% 脱脂牛奶封闭 1 h 后依次进行一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 过夜孵育和酶标二抗 (美国 Affinity 公司, 货号: S0001) 室温 1 h 孵育, TBST 洗涤后采用 ECL 化学发光试剂盒 (美国 MedChemExpress 公司, 货号: HY-K2006) 显影。抗体 UFL1 购自美国 Cell Signaling Technology 公司, 货号: 96396S; GAPDH 购自美国 Abclonal 公司, 货号: A19056。

1.11 统计学处理 采用 GraphPad Prism 8.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA)。对涉及不同时间点的两组或多组数据比较, 采用两因素方差分析 (Two-way ANOVA)。若方差分析结果显示总体差异有统计学意义, 则进一步采用 Tukey's post hoc 检验进行多重比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UFL1 表达水平影响肿瘤组织及细胞非整倍体的程度 为探索基因组稳定性在 PCa 中的作用, 该研究利用生物信息学分析联合 RNA-seq 分析, 发现 12 个重合基因 ($|\text{Log}_2\text{FC}| \geq 1$, P . adj < 0.05), 包括 UFL1、DPM1、TNMD、TRC7、ZNF43、GYG2、MYCN、ETV1、JUN、MAF、FOSL1、HSF1 (图 1A-1C), 其中, UFL1 基因表达存在一定的差异, 且在非整倍体水平高的肿瘤组织及细胞中, 表达水平呈低表达状态, 因此, 挑选 UFL1 作为调控基因组稳定性的对象。

2.2 UFL1 参与 PCa 细胞有丝分裂过程 鉴于 CIN 主要由有丝分裂染色体分离异常导致, 为探究 UFL1

是否与PCa细胞有丝分裂过程相关,该研究基于TCGA-PRAD数据集,根据UFL1表达水平的中位值将样本分为高、低表达两组,并进行GSEA分析。分析结果显示,UFL1高表达组在有丝分裂相关通路中呈现富集趋势,包括“有丝分裂中期和后期”(NES=2.902, $P_{adj}<0.001$)及“有丝分裂前期”(NES=2.110, $P_{adj}<0.001$)等(图2)。上述结果表明,

UFL1高表达与有丝分裂进程密切相关,提示UFL1可能在PCa细胞有丝分裂调控中发挥重要作用。

2.3 UFL1表达水平与PCa细胞有丝分裂异常相关 为明确UFL1在有丝分裂过程中的作用,该研究通过免疫荧光检测UFL1缺失对PC3细胞染色体分离的影响。结果显示,与对照组shNC相比,UFL1敲低组shUFL1-1、shUFL1-2细胞中有丝分裂异常比

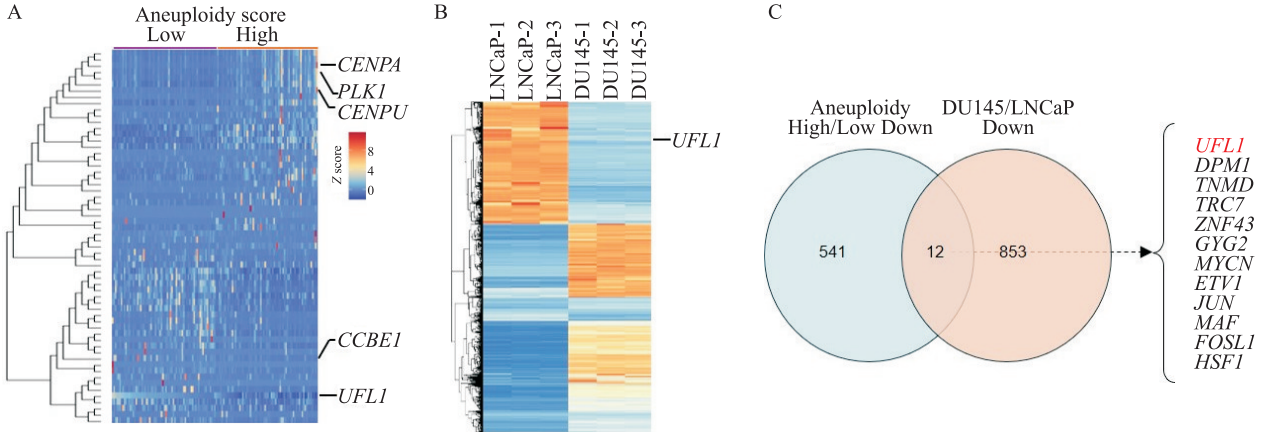


图1 UFL1与肿瘤组织及细胞非整倍体程度的相关性

Fig. 1 The correlation between UFL1 and the degree of aneuploidy in tumor tissues and cells

A: Heatmap of differentially expressed genes (DEGs) between high- and low-aneuploidy groups; B: DEG heatmap of DU145 and LNCaP cell lines stratified by aneuploidy level; C: Venn diagram of overlapping DEGs.

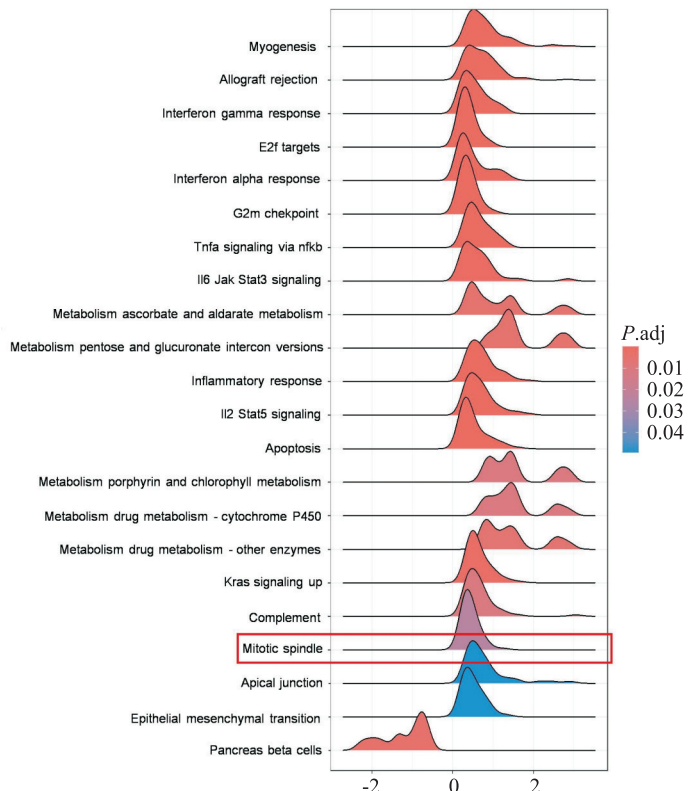
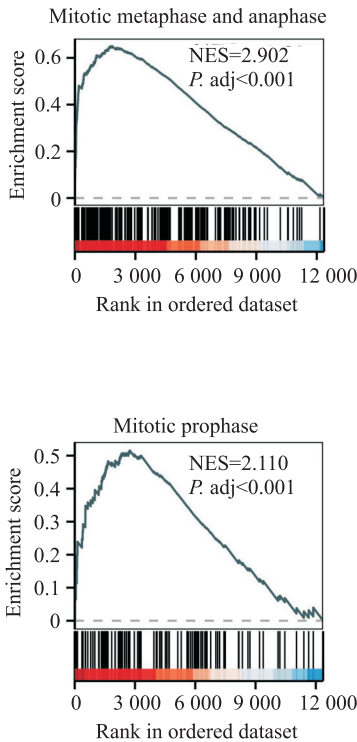


图2 UFL1与PCa细胞有丝分裂过程相关

Fig. 2 UFL1 regulated the mitotic progression of PCa cells

例升高。具体表现为,滞后染色体的发生率由对照组的(4.7±0.4)%升高至敲低组的(18.5±1.7)%($t=13.62, P<0.001$)和(17.3±1.3)%($t=15.56, P<0.0001$);染色体桥的形成频率由(4.6±0.4)%上升至(14.2±0.9)%和(13.6±0.9)%($t=16.8, 16.46, 均P<0.0001$)。上述结果表明,UFL1缺失可干扰染色体分离的正确性,沉默UFL1表达导致PC3细胞中滞后染色体和染色体桥发生频率上升(图3),表明UFL1对PCa细胞中正常有丝分裂过程发挥重要作用。

2.4 UFL1的表达水平影响PCa细胞的增殖能力
为进一步检测UFL1在PCa细胞中的作用,该研

究评估了UFL1缺失对细胞增殖的影响。Western blot结果显示,在经慢病毒UFL1转染的PC3细胞中,UFL1表达下调(图4A)。细胞克隆实验结果显示,shUFL1-1和shUFL1-2组细胞的增殖数量较shNC组有所减少($n=3, t=6.183, 6.325, 均P<0.001$,图4B、4C)。CCK-8实验结果表明,与shNC组相比,shUFL1-1和shUFL1-2组细胞吸光度值有所降低($t=5.629, 10.690, 16.240, 7.495, 11.700, 33.270, 均P<0.0001$,图4D)。综合实验结果表明,UFL1基因被敲低后,PC3细胞增殖能力受到抑制。

2.5 UFL1可影响PCa细胞的凋亡 通过流式细胞术检测PC3细胞的凋亡率,结果显示,与对照组

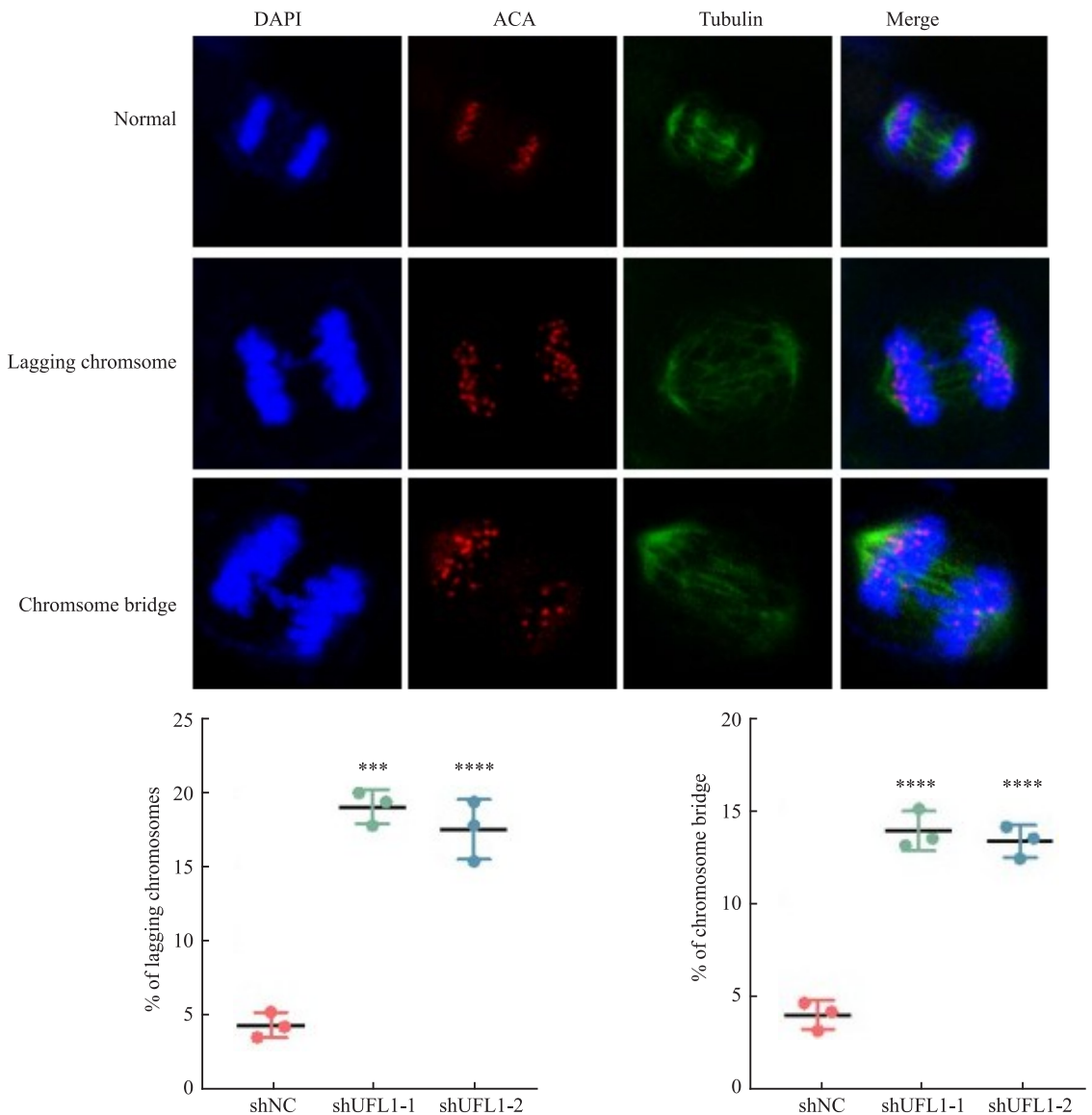


图3 UFL1对PCa细胞有丝分裂进程的调控作用

Fig. 3 The regulatory effect of UFL1 on the mitotic progression of PCa cells

*** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ vs shNC group.

shNC 相比, *UFL1* 敲低后的细胞凋亡率呈现升高趋势(图 5A、5B)。shNC 组的凋亡率为(5.6±0.8)%, 而 *UFL1* 敲低组 shUFL1-1 和 shUFL1-2 的细胞凋亡率分别增加至(20.2±1.6)%和(18.8±1.6)%, 差异均有统计学意义($t=13.80, 12.57$, 均 $P<0.001$)。结果表明, 下调 *UFL1* 表达可促进 PC3 细胞凋亡。

2.6 UFL1 表达下调可影响 PCa 细胞迁移能力

细胞划痕实验结果显示, 敲低 *UFL1* 可抑制 PC3 细胞的迁移能力。在划痕后 24 h 和 48 h, 对照组 shNC 的细胞迁移率分别为(33.4±3.6)%和(53.8±3.1)%; 而在 *UFL1* 敲低组 shUFL1-1 和 shUFL1-2 细胞中, 24 h 的迁移率分别降至(13.1±1.9)%($t=$

9.30, $P<0.01$)和(12.2±3.2)%($t=7.97, P<0.01$), 48 h 后则分别为(24.7±3.5)%($t=11.70, P<0.01$)和(24.7±1.9)%($t=18.22, P<0.001$)。上述结果表明, *UFL1* 缺失能够抑制 PC3 细胞的迁移能力(图 6)。

3 讨论

PCa 作为男性常见的恶性肿瘤之一, 其发病率在全球范围内居高不下, 位列男性癌症致死原因第五位^[1, 19]。该疾病通常进展缓慢, 早期症状隐匿, 致使多数患者确诊时已进展至晚期^[1]。基因组稳定性是细胞正常增殖与分化的基础, 同时也是实现遗传信息高保真传递至子代细胞的前提^[4-5]。GI 与多种

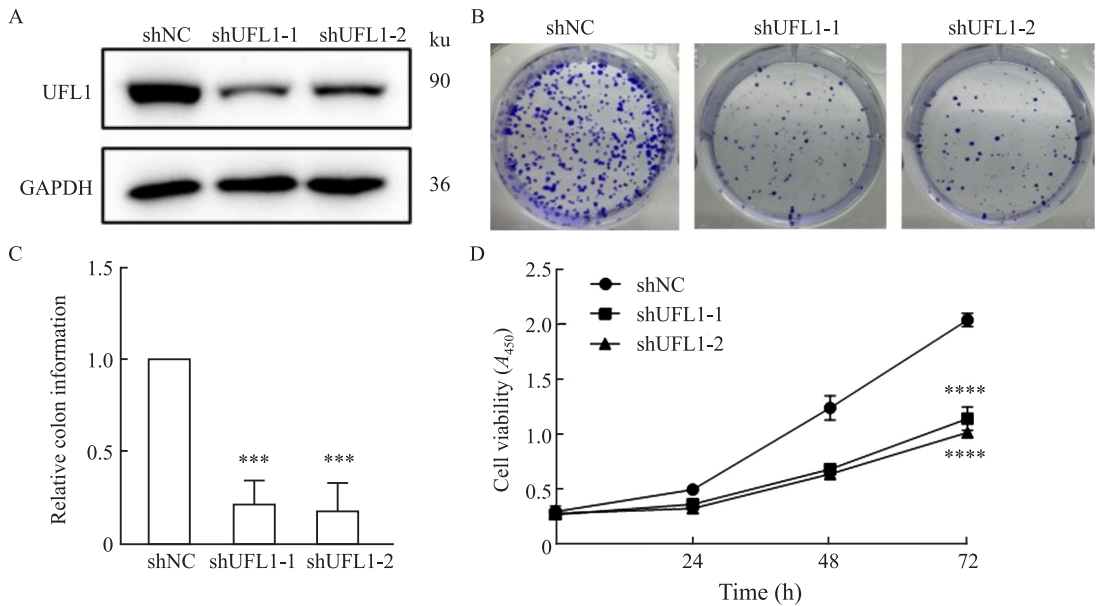


图 4 UFL1 对细胞增殖能力的调控作用

Fig. 4 The regulatory effect of UFL1 on cell proliferation ability

A: Transfected PC3 cells were analyzed for *UFL1* expression by Western blot; B, C: Colony formation assays were performed to evaluate the proliferative capacity of PC3 cells after *UFL1* knockdown; D: CCK-8 assays measured the proliferation rates of *UFL1*-deficient PC3 cells at specified time intervals (0, 24, 48, and 72 h); *** $P<0.001$, **** $P<0.0001$ vs shNC group.

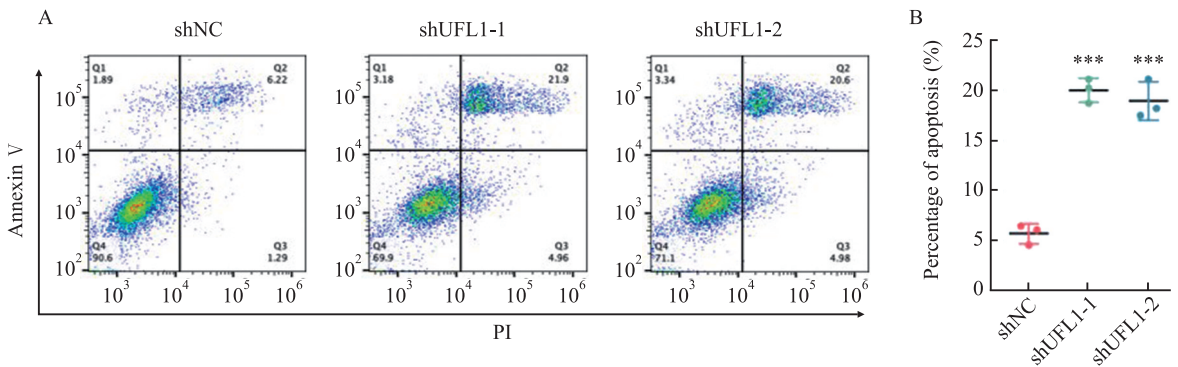


图 5 UFL1 敲低对 PCa 细胞凋亡的影响

Fig. 5 The effects of *UFL1* knockdown on the apoptosis of PCa cells

*** $P<0.001$ vs shNC group.

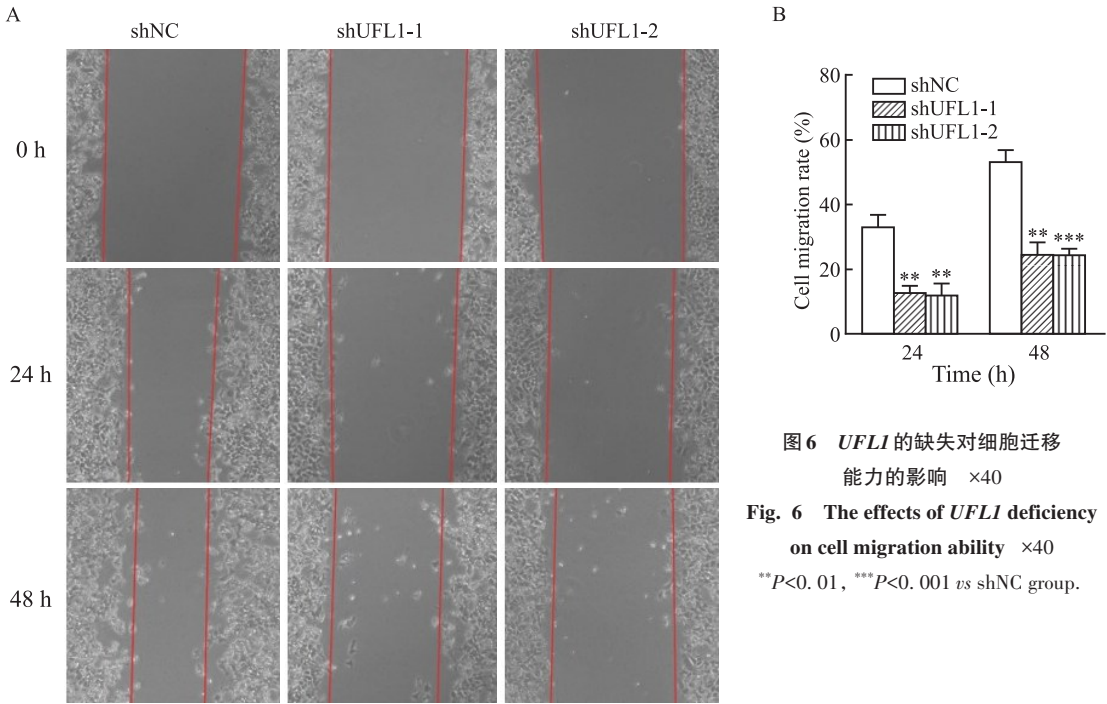


图6 *UFL1* 的缺失对细胞迁移能力的影响 ×40

Fig. 6 The effects of *UFL1* deficiency on cell migration ability ×40

** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs shNC group.

疾病的发生发展密切相关,尤其在肿瘤演进中扮演关键角色^[20-22]。CIN作为GI的一种主要表现形式^[8,10],其特征是染色体数目或结构的持续改变,导致非整倍体形成,这一遗传变异在肿瘤发生及发展中具有重要作用^[4,6-9,11]。有丝分裂异常所介导的GI在一定条件下可激活细胞凋亡途径,抑制肿瘤细胞增殖并促进细胞衰老^[12]。

该研究通过整合TCGA数据库与细胞系RNA-seq数据,从非整倍体水平差异显著的PCa组织及细胞中筛选出12个重叠差异基因,其中,*UFL1*在高度非整倍体样本中一致性低表达,提示其可能作为维持基因组稳定的关键候选因子。这一研究结果与既往研究相符,如有报道^[18]表明*UFL1*缺失可导致HeLa细胞端粒缩短并引发基因组不稳定,该研究则进一步将*UFL1*的功能缺失与PCa中有丝分裂异常明确关联。

*UFL1*是UFM1修饰系统的关键组分,也是目前唯一已知的UFM1化修饰E3连接酶^[13],作为重要的调控因子,*UFL1*参与炎症反应、抗病毒免疫应答、DNA损伤修复等关键生理过程,其异常表达与包括肿瘤发生和内质网应激在内的多种病理过程密切相关^[13-17]。然而,*UFL1*在PCa中的具体功能尚不明确。该研究通过GSEA分析显示,*UFL1*高表达样本在有丝分裂相关通路中表现出富集倾向,提示其可能参与有丝分裂调控。后续免疫荧光实验结果表明,敲低*UFL1*可导致PC3细胞有丝分裂过程中滞后

染色体和染色体桥的发生频率增加,从功能层面证实*UFL1*在维持染色体正确分离中起关键作用。在此基础上,该研究进一步通过功能实验显示,*UFL1*敲低不仅诱导CIN,还可抑制PC3细胞的增殖与迁移能力,并促进细胞凋亡。上述结果共同表明,*UFL1*缺失可引起染色体分离错误,导致非整倍体细胞增多;而这些细胞由于遗传物质失衡,出现增殖阻滞或死亡。

综上所述,*UFL1*可通过维持基因组稳定性来促进PCa细胞的生长,提示其可能成为PCa治疗的潜在靶点。然而,该研究仍存在一定的局限性,尽管明确了*UFL1*缺失可导致有丝分裂异常和CIN,但其调控染色体分离及细胞凋亡的下游分子机制,特别是与Aurora B、BubR1、MAD2等有丝分裂检查点蛋白的调控关系,尚需进一步阐明。后续研究将聚焦于探索*UFL1*与有丝分裂检查点通路的功能联系,并利用动物模型对关键表型进行体内验证,以全面评估其生物学功能及转化应用潜力。

参考文献

- [1] Chu F, Chen L, Guan Q, et al. Global burden of prostate cancer: age-period-cohort analysis from 1990 to 2021 and projections until 2040 [J]. World J Surg Oncol, 2025, 23(1): 98. doi: 10.1186/s12957-025-03733-1.
- [2] 邢星,成少平,熊鹰,等. miR-181c-5p调控BIRC5对前列腺癌细胞生物学行为的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(9): 1543-50. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.

2024. 09. 008.
- [2] Xing X, Cheng S P, Xiong Y, et al. Effects of miR-181c-5p on biological behaviors of prostate cancer cells by regulating BIRC5 [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59 (9) : 1543-50. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492. 2024. 09. 008.
- [3] 郭亮, 肖峻, 陶陶. miR-143靶向作用于TFF3抑制前列腺癌细胞PC3的增殖[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57 (5) : 684-9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492. 2022. 05. 003.
- [3] Guo L, Xiao J, Tao T. miR-143 targeting TFF3 inhibits proliferation of prostate cancer cell line PC3[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2022, 57 (5) : 684-9. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492. 2022. 05. 003.
- [4] Yoon J H, Kim J K, Eun J W, et al. NKX6.3 modulation of mitotic dynamics and genomic stability in gastric carcinogenesis[J]. *Cell Commun Signal*, 2025, 23 (1) : 35. doi: 10.1186/s12964-025-02030-4.
- [5] Huang R, Zhou P K. DNA damage repair: historical perspectives, mechanistic pathways and clinical translation for targeted cancer therapy [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2021, 6 (1) : 254. doi: 10.1038/s41392-021-00648-7.
- [6] Mazzoleni A, Awuah W A, Sanker V, et al. Chromosomal instability: a key driver in glioma pathogenesis and progression [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29 (1) : 451. doi: 10.1186/s40001-024-02043-8.
- [7] Baker T M, Waise S, Tarabichi M, et al. Aneuploidy and complex genomic rearrangements in cancer evolution [J]. *Nat Cancer*, 2024, 5(2) : 228-39. doi: 10.1038/s43018-023-00711-y.
- [8] Nemtsova M V, Kuznetsova E B, Bure I V. Chromosomal instability in gastric cancer: role in tumor development, progression, and therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (23) : 16961. doi: 10.3390/ijms242316961.
- [9] 庄筱璇, 莫非, 窦震, 等. 有丝分裂激酶Aurora B的研究进展[J]. *生命的化学*, 2014, 34(6) : 829-36. doi: 10.13488/j.smhx. 20140617.
- [9] Zhuang X X, Mo F, Dou Z, et al. Research progress of dissecting Aurora B kinase [J]. *Chem Life*, 2014, 34(6) : 829-36. doi: 10.13488/j.smhx. 20140617.
- [10] Garrriba L, De Feudis G, Martis V, et al. Short-term molecular consequences of chromosome mis-segregation for genome stability [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1) : 1353. doi: 10.1038/s41467-023-37095-7.
- [11] 房晓, 赵薇, 喻文颖, 等. 染色体不稳定相关基因GALNT7对结肠癌细胞HCT116增殖和凋亡的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2025, 60(1) : 96-101. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492. 2025. 01. 013.
- [11] Fang X, Zhao W, Yu W Y, et al. Effect of chromosome-instability-associated gene *GALNT7* on proliferation and apoptosis of HCT116 colon cancer cells [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2025, 60 (1) : 96-101. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492. 2025. 01. 013.
- [12] Hosea R, Hillary S, Naqvi S, et al. The two sides of chromosomal instability: drivers and brakes in cancer [J]. *Sig Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1) : 75. doi: 10.1038/s41392-024-01767-7.
- [13] Tao Y, Yin S, Liu Y, et al. UFL1 promotes antiviral immune response by maintaining STING stability independent of UFMylation [J]. *Cell Death Differ*, 2023, 30 (1) : 16-26. doi: 10.1038/s41418-022-01041-9.
- [14] Panichnantakul P, Aguilar L C, Daynard E, et al. Protein UFMylation regulates early events during ribosomal DNA-damage response [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(9) : 114738. doi: 10.1016/j.celrep. 2024. 114738.
- [15] He C, Xing X, Chen H Y, et al. UFL1 ablation in T cells suppresses PD-1 UFMylation to enhance anti-tumor immunity [J]. *Mol Cell*, 2024, 84 (6) : 1120-38. e8. doi: 10.1016/j.molcel. 2024. 01. 024.
- [16] Yang G, Wang Y, Chen Y, et al. UFL1 attenuates IL-1 β -induced inflammatory response in human osteoarthritis chondrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81 : 106278. doi: 10.1016/j.intimp. 2020. 106278.
- [17] 邝美倩. UFL1在小鼠乳腺泌乳生理和乳腺炎中作用及其机制 [D]. 南京: 南京农业大学, 2021. doi: 10.27244/d.cnki.gnjnu. 2021. 000030.
- [17] Kuang M Q. Role and mechanism of UFL1 in lactation physiology and mastitis in mouse mammary gland [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2021. doi: 10.27244/d.cnki.gnjnu. 2021. 000030.
- [18] Lee L, Perez Oliva A B, Martinez-Balsalobre E, et al. UFMylation of MRE11 is essential for telomere length maintenance and hematopoietic stem cell survival [J]. *Sci Adv*, 2021, 7 (39) : eabc7371. doi: 10.1126/sciadv. abc7371.
- [19] Wilson T K, Zishiri O T. Prostate cancer: a review of genetics, current biomarkers and personalised treatments [J]. *Cancer Rep (Hoboken)*, 2024, 7(10) : e70016. doi: 10.1002/omr. 2024. 70016.
- [20] Ciccia A, Elledge S J. The DNA damage response: making it safe to play with knives [J]. *Mol Cell*, 2010, 40(2) : 179-204. doi: 10.1016/j.molcel. 2010. 09. 019.
- [21] 彭昊阳. 酵母BET家族蛋白在DNA重组与染色体分离过程中的功能与机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2021. doi: 10.27379/d.cnki.gwhdu. 2021. 001271.
- [21] Peng H Y. The functions and mechanisms of yeast BET family proteins in DNA recombination and chromosome segregation [D]. Wuhan: Wuhan University, 2021. doi: 10.27379/d.cnki.gwhdu. 2021. 001271.
- [22] 陈宗军, 陈亚红, 黄丽云, 等. 非小细胞肺癌A549细胞基因组不稳定性和MYC基因突变在吉西他滨耐药中的作用 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(2) : 355-63. doi: 10.13481/j.1671-587X. 20240208.
- [22] Chen Z J, Chen Y H, Huang L Y, et al. Effects of genomic instability and MYC gene mutation of non-small cell lung cancer A549 cells on resistance of gemcitabine [J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 2024, 50(2) : 355-63. doi: 10.13481/j.1671-587X. 20240208.

Functional study of UFL1 in maintaining genomic stability in prostate cancer cells

Ma Luyao¹, Wang Hao^{1,2}

(¹ School of Medicine, Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001; ² Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001)

Abstract *Objective* To explore the function and role of UFL1 in maintaining the genomic stability of prostate cancer (PCa) cells. *Methods* The differentially expressed genes in the two groups of data with high and low PCa aneuploidy levels were analyzed using bioinformatics and RNA-seq. Gene set enrichment analysis (GSEA) was conducted to identify biological processes associated with UFL1. Functional assays, including immunofluorescence, CCK-8, colony formation, wound healing, and apoptosis assays, were employed to evaluate the effects of UFL1 on the mitotic progression, proliferation, migration, and apoptosis of PCa cells. *Results* Integrated bioinformatics and RNA-seq analyses identified that *UFL1* showed low expression in PCa tissues and cell lines with high genomic instability characteristics. GSEA further indicated an association between *UFL1* and mitotic biological processes. Subsequent immunofluorescence experiments demonstrated that *UFL1* depletion increased the frequency of chromosomal segregation errors during mitosis in PCa cells. Functional *in vitro* assays, including CCK-8, colony formation, wound healing, and apoptosis analysis, consistently revealed that after the knockdown of *UFL1* in PCa cells, the proliferation activity and migration ability of the cells showed a weakened trend, while the apoptosis rate showed an upward trend. *Conclusion* UFL1 maintains genomic stability by precisely regulating the mitotic process of PCa cells, thereby promoting the proliferation of PCa cells.

Key words UFL1; mitosis; chromosomal segregation; genomic instability; chromosomal instability; prostate cancer

Fund program Natural Science Research Project of Anhui Educational Committee (No. 2022AH020079)

Corresponding author Wang Hao, E-mail: demo@ustc.edu.cn

(上接第 486 页)

Metformin significantly suppressed the phagocytic capacity of imDCs, down-regulated the expression of the mannose receptor CD205 on the cell surface, which was closely associated with phagocytic function; metformin inhibited the RhoA-ROCK1-LIMK1-Cofilin signaling pathway, which inhibited the polymerization of F-actin and disturbed its dynamic remodeling of imDCs. *Conclusion* Metformin can inhibit the expression of CD205 and disrupt the remodeling of F-actin, thereby suppressing the antigen-capturing capacity of imDCs.

Key words immature dendritic cells; metformin; antigen capturing ability; F-actin remodeling; CD205; RhoA-ROCK-LIMK-Cofilin signaling pathway

Fund programs Scientific and Technological Project of Guizhou Province (No. Qiankehe base-ZK[2023] general 402); Doctoral Start-up Foundation of Affiliated Hospital of Guizhou Medical University (No. gyfybsky-2023-04); National Natural Science Foundation Incubation Plan of the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University (No. gyfynsfc[2023]-22)

Corresponding author Xu Min, E-mail: 411327391@qq.com