

식물의 생장 및 발달과정에서 Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) 유전자의 역할

류호진

The functional roles of plant glycogen synthase kinase 3 (GSK3) in plant growth and development

Hojin Ryu

Received: 15 March 2015 / Revised: 24 March 2015 / Accepted: 24 March 2015
© Korean Society for Plant Biotechnology

Abstract The biological roles of glycogen synthase kinase 3 (GSK3) proteins have long been extensively explored in eukaryotic organisms including fungi, animals and plants. This gene family has evolutionary well conserved kinase domain and shares similar phosphorylation properties to their substrate proteins. However, their specific biological roles are surprisingly distinct in different organisms. GSK3s play key role in key regulating the cytoskeleton and metabolic processes in animal systems, but plant GSKs are involved in quite different processes, such as flower development, brassinosteroid signaling, abiotic stresses, and organogenesis. In particular, recent studies have reported the critical multiple functions of BIN2 and its related paralogues plant GSK3s during organogenesis via connecting hormonal or developmental programs. In this review, we outline the recent understanding in the versatile functions related in physiological and biochemical relevance, which are mediated by plant GSK3s in various cellular signaling.

서 언

진핵생물에서 발견되는 Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) 단백질은 동물의 인슐린에 의해 조절되는 Glycogen 합성의 최종단계에 관여하는 중요 단백질에 인산화를 유도하는 특성을 지니는 인산화효소를 코딩하는 유전자로 처음 발견되었다(Saidi et al. 2012). 현재까지 많은 연구그룹에

의해 GSK3 유전자들의 기능이 연구되어 오고 있으며, 그 중요성이 최근 부각되고 있는 유전자중에 하나이다. 특히 세포의 운명결정인자, 세포사멸, wnt 신호전달에서의 주요 조절인자로서 그 중요성이 동물에서 많이 알려져 왔다(Saidi et al. 2012). 동물의 wnt signaling은 매우 다양한 동물의 발달 및 발생에 관여하는 것으로 알려져 있으며, GSK3 β 에 의해 전사인자 β -catenin의 인산화를 통한 활성화도 조절기작이 잘 알려져 있다. 이러한 중요성과 함께 GSK3은 알츠하이머, 암과 같은 주요 질병과도 매우 밀접하게 연결되어 있다는 사실들이 최근 지속적으로 보고되고 있다. 현재까지 두개의 유전자(GSK3 α/β)에 의해 동물의 GSK3 단백질이 코딩 되어지고 있으며, 동물에서는 약 80여 종류의 주요 단백질들이 GSK3 인산화효소에 의해 인산화가 일어난다는 사실이 잘 알려져 왔다(Sutherland 2011).

모델식물 애기장대의 계놈정보가 알려진 이후 동물의 GSK3 단백질과 유사성이 존재하는 10개의 GSK3-like 유전자들이 애기장대의 계놈에 존재하고 있음이 알려져 왔다(Jonak and Hirt 2002; Saidi et al. 2012). 식물에서 GSK3 유전자에 대한 연구가 본격적으로 이뤄진 것은 식물호르몬 브라시노스테로이드에 대한 반응성이 나타나지 않는 난쟁이 표현형을 보이는 *brassinosteroid-insensitive 2 (bin2) /dwarf12* 돌연변이가 발견되고, 그 원인이 되는 유전자 BIN2의 기능학적 연구가 진행되면서 부터이다(Choe et al. 2002; He et al. 2002; Li and Nam 2002). 브라시노스테로이드 신호전달체계에서 BIN2는 주요 전사인자 BES1/BZR1의 인산화를 통해 브라시노스테로이드 신호전달을 억제하게 되는 기작이 잘 알려져 있다(Ryu et al. 2007). 또한 Tang, Ryu 등은 식물 GSK3 인산화효소 BIN2에 의해 인산화가 일어나는 BES1 (BRI1-EMS-SUPPRESSOR 1), BZR1 (BRASSINAZOLE-RESISTANT 1)의 Ser/Thr 인산화좌를 동

H. J. Ryu (✉)
충북대학교 자연과학대학 생물학과
(Department of Biology, Chungbuk National University,
Cheongju, 361-763, Korea)
e-mail: hjryu96@chungbuk.ac.kr

정하였다(Ryu et al. 2010; Ryu et al. 2007; Tang et al. 2008). 애기장대에서 발견된 10개의 GSK3 유전자들은 단백질을 구성하는 아미노산 서열을 중심으로 총 4개의 그룹으로 구분되어지며(Jonak and Hirt 2002; Saidi et al. 2012), 최근까지 BIN2가 포함되어져 있는 그룹Ⅱ (*BIN2*, *BIL1* (*BIN2-LIKE 1*), *BIL2* (*BIN2-LIKE 2*)) 유전자들의 기능학적 연구가 브라시노스테로이드 신호전달을 중심으로 이뤄져 왔다(Yin et al. 2005). 하지만 최근 연구들은 BIN2/GSK3 유전자가 브라시노스테로이드 이외에도 다양한 호르몬 신호전달뿐만 아니라 다양한 식물의 생장 및 발달에 관여한다는 증거가 보고되고 있다. 이러한 증거들은 동물에서와 마찬가지로 식물에서도 GSK3에 의해 유도되는 인산화 과정들이 발달과 생장에 매우 중요하게 작용하고 있음을 예상하게 해준다. 본 리뷰에서는 최근에 발견된 GSK3 유전자의 새로운 기능들이 어떻게 식물의 발달과 생장에 관여하고 있는지를 서술하고자 한다. 또한 향후 이들 중요성이 부각되고 있는 GSK3 유전자의 기능연구를 통해 어떠한 생명공학적 발전을 이룰 수 있는지를 제시하고자 한다.

Brassinosteroids (브라시노스테로이드)

식물호르몬은 식물의 발달 및 생장에 매우 중요한 역할을 담당하고 있는 생리물질이다. 식물의 GSK3가 식물호르몬 신호전달에 직접적으로 관여되는 사실이 알려진 것은 BIN2 유전자에 의해 브라시노스테로이드 신호전달이 억제되는 것이 알려지면서 부터이다(Kutschera and Wang 2012). 식물에서 브라시노스테로이드 신호전달은 모델 식물 애기장대를 통해 많은 연구가 진행되어 왔으며, 대부분의 주요 신호전달 인자들이 동정되어왔다. 브라시노스테로이드는 생체막에 존재하는 수용체 BRI1 (BRASSINOSTEROID-INSENSITIVE 1)에 의해 인식이 되어 신호개시가 이뤄지게 된다. 이들 신호는 최종적으로 두 전사인자 BES1과 BZR1의 활성화를 통해 다양한 브라시노스테로이드 효과를 나타내게 된다. 두 전사인자 BES1과 BZR1의 활성은 인산화 상태에 따라 달라지게 되는데, Ryu 등에 의해 발견된 기작은 BIN2에 의한 인산화가 전사인자들의 핵으로부터 세포질로의 이동을 통해 전사인자들의 비활성화를 유도함을 보여주고 있다(Ryu et al. 2010; Ryu et al. 2007). BES1/BZR1 전사인자에 BIN2에 의해 인산화가 일어나는 아미노산의 위치는 LC/MS/MS 기법과 전기영동을 통한 gel-shift 기법을 통해 어느 정도 알려져 있으며, 특히 14-3-3 단백질과의 결합을 통해 핵과 세포질의 위치가 결정되는데 매우 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다(Ryu et al. 2010; Ryu et al. 2007).

BIN2 이외에 가장 유사한 아미노산서열을 보유하고 있는 그룹Ⅱ (*BIN2*, *BIL1* (*BIN2-LIKE*), *BIL2*) 유전자들의 기능학적 연구가 브라시노스테로이드 신호전달에서 매

우 유사한 기능을 하고 있음이 보고되었다(Charrier et al. 2002). BIN2 유전자의 T-DNA knock-out 돌연변이체가 야생형 식물체와 큰 차이를 보이지 않는 것에 비해, *bin2 bil1 bil2* triple knock-out 돌연변이체는 브라시노스테로이드 신호전달이 강하게 활성화되는 표현형이 나타났다(Vert and Chory 2006). 이러한 결과는 그룹Ⅱ GSK3 유전자의 기능이 브라시노스테로이드 신호전달에 상호협력적으로 작용하고 있음을 보여주고 있다. 이외에도 최근 연구에 의하면 그룹Ⅲ에 속하는 AtGSK31 유전자 또한 브라시노스테로이드 신호전달에 음성적으로 작용함이 알려졌다(Zhang et al. 2013). AtGSK31 유전자는 BES1/BZR1 단백질에 인산화를 유도하였으며, 이들 유전자가 과발현된 애기장대에서 브라시노스테로이드가 약해졌을 때 나타나는 난쟁이 표현형이 보고되었다(Zhang et al. 2013). 이러한 결과는 그룹Ⅱ에서 특이적으로 브라시노스테로이드 신호전달에 관여될 것으로 여겨졌으나, 다른 식물의 GSK3도 식물의 발달과정 중에 다양하게 브라시노스테로이드 신호전달에 관여할 수 있는 가능성을 보여주고 있다.

Auxin (옥신)과 기관형성

식물의 발달과정에서 morphogen으로 알려진 옥신은 식물의 전 생애과정에서 필요로 하는 다양한 발달과 생장프로그램에 매우 밀접하게 관여하고 있는 호르몬이다. 옥신은 수용체 TIR1 (TRANSPORT INHIBITOR RESPONSE 1)에 의해 인식이 되면서 신호전달의 개시가 된다(Lau et al. 2008). 옥신에 의해 활성화되는 TIR1은 옥신신호의 음성적 조절자 AUX/IAA 단백질의 분해과정을 촉진하여 전사인자 ARF들의 활성을 유도하게 된다(Lau et al. 2008). 애기장대의 게놈에는 23개의 ARF 유전자들이 존재하는 것으로 알려져 있으며 이들의 기능은 흥미롭게도 일부는 옥신신호의 활성인자, 일부 ARF (*AUXIN RESPONSE FACTOR*) 유전자들은 억제인자로서의 역할을 수행하는 것으로 알려져 있다(Guilfoyle 2007; Guilfoyle and Hagen 2007). Vert et al. (2008)은 옥신신호의 억제인자로 작용하는 ARF2 (가 BIN2에 의해 인산화를 직접적으로 일으키며, ARF2 (*AUXIN RESPONSE FACTOR 2*)의 DNA 결합력과 전사인자 능력을 상쇄시킴으로써 기능을 억제한다는 사실을 규명하였다(Vert et al. 2008). 이러한 결과를 바탕으로 BIN2에 의한 ARF2의 억제효과가 최종적으로는 브라시노스테로이드와 옥신 신호전달과의 상호보완적인 연관성에 대한 의문이 어느 정도 풀리게 되었다. 하지만 브라시노스테로이드 신호전달에서 BIN2의 음성적조절효과와 옥신 신호전달에서의 양성적 조절인자 효과에 대한 상보적인 결과는 논란으로 이어지고 있다.

Cho et al. (2014)은 식물의 결뿌리 형성과정에서 BIN2에 의한 ARF7과 ARF19의 활성화 기작을 보고하였다(Cho

et al. 2014). BIN2에 의한 ARF7의 S698/S707 아미노산의 직접적인 인산화를 확인하였고, 인산화는 AUX/IAA와의 결합력을 현저하게 낮추주면서 옥신신호전달의 전사인자로서의 기능을 높이는 기작을 보고하였다. 또한 BIN2의 조절기작이 브라시노스테로이드 신호전달과는 별개로 TDIF/TDR (TDIF RECEPTOR) 경로를 통해 이뤄짐이 확인되었다(Cho et al. 2014). 현재까지 BIN2의 인산화효소 기능이 조절되는 기작은 브라시노스테로이드에 의한 조절이 유일했지만, TDIF/TDR 경로가 결뿌리의 발달에 긴밀하게 작용하고 있음이 확인되었다.

ABA와 스트레스 반응

초기 식물에서의 GSK3의 기능연구들은 스트레스 내성과 긴밀한 관계가 존재하고 있을 가능성을 제기하고 있다(Jonak et al. 1995; Jonak and Hirt 2002). 특히 염스트레스에 의해 식물의 GSK3 유전자들(*AtSK13*, *AtSK31*, *AtSK42*)의 발현이 강하게 증가됨이 보고되었다(Charrier et al. 2002). 최근 연구는 *AtSK11*에 의한 G6PD 단백질의 인산화가 직접적으로 염스트레스에 의해 조절되는 세포내 산화과정을 조절하는 주요기작이라는 연구결과가 발표되었다(Dal Santo et al. 2012).

식물의 GSK3가 스트레스 반응성 및 ABA 신호전달에 관련되어 있다는 사실은 BIN2의 gain-of-function 돌연변이 *bin2-1*에서 더욱 분명하게 발견되었다. *bin2-1*에서 ABA에 대한 반응성이 매우 강하게 나타난다는 사실이 보고 되었으며(Li and Nam 2002), *bin2-3 bill bil2* triple knock-out 돌연변이체에서는 ABA에 대한 반응성이 매우 낮게 나타남이 보고되었다(Cai et al. 2014; Ryu et al. 2014). 즉 BIN2 인산화 효소의 기능이 ABA 신호전달에 양성적으로 관여하고 있음을 의미하고 있다. 이러한 원인에 대한 분자기전이 최근 연구에 의해 보고되었다. Cai et al. (2014)은 BIN2에 의해 ABA 신호전달에 관여하는 인산화효소 SnRK2.2 (SNF1-RELATED PROTEIN KINASE 2.2)와 SnRK2.3 (SNF1-RELATED PROTEIN KINASE 2.3)이 인산화가 이뤄지며, 이러한 인산화는 ABA 신호전달의 활성화에 직접적인 작용을 하고 있음이 보고되었다(Cai et al. 2014). 특히 SnRK2.3의 인산화좌는 S172, S176, S177과 T180으로 규명되었고, 이러한 인산화좌는 다른 SnRK2의 유전자에도 진화적으로 보존되어져 있다는 사실이 알려졌다. 이러한 결과는 BIN2 또는 다른 식물 GSK3에 의해 SnRK 단백질의 인산화가 더 이뤄질 수 있음을 의미하며, 다양한 신호전달과 매우 밀접하게 관련되어져 있을 가능성을 보여주고 있다.

GSK3와 기공발달

식물의 기공은 광합성을 위해 필요로 하는 CO₂의 흡수뿐만 아니라 수분조절등에 매우 중요하게 작용하고 있는 식

물 기관이다. 생체막에 존재하는 수용체 단백질 ERECTA의 활성화에 의해 개시되는 기공발달은 YODA에 의해 활성화되는 MAPK (MITOGEN-ACTIVATED PROTEIN KINASE KINASE KINASE) 신호전달이 매우 중요하게 관여하고 있는 것으로 잘 알려져 있다(Bergmann and Sack 2007; Lampard and Bergmann 2007). 최근 연구들은 식물의 GSK3에 의해 유도되는 인산화 과정이 기공발달에 매우 긴밀하게 작용하고 있음을 보여주고 있다. Kim et al. (2012)과 Khan et al. (2013)은 BIN2에 의한 직접적인 YODA와 하위 MAPKK4/5의 인산화를 규명하였다(Khan et al. 2013; Kim et al. 2012). 이러한 주요 기공발달 신호전달 단백질들의 인산화는 기공발달을 촉진시키는 것으로 규명되었다(Kim et al. 2012). 이러한 BIN2의 기공발달 활성화기작은 브라시노스테로이드에 의해 식물의 잎에서 음성적으로 조절된다는 것이 보고되었다. 하지만 Gudesblat et al. (2012) 이러한 결과와는 상반된 연구결과를 발표하였다(Gudesblat et al. 2012). 브라시노스테로이드 합성 돌연변이의 하배출에서 기공의 발달이 현저히 감소되어 있다는 것이 발견되고, 이러한 원인은 BIN2에 의한 기공발달 신호전달의 주요 전사인자 SPCH의 인산화임이 알려졌다(Gudesblat et al. 2012). 이러한 상반된 결과는 식물의 발달과정에서 서로 다른 신호전달 경로를 통해 매우 중요한 조절이 이뤄질 수 있음을 의미한다. 향후 좀더 자세한 연구를 통해 다양한 식물의 발달프로그램과 GSK3가 어떠한 상호작용을 일으키는지에 대한 해답을 제시해야 할 것이다.

결론

본 논문을 통해 식물의 발달 및 호르몬 신호전달과정에서 GSK3에 의해 유도되는 다양한 유전자들의 인산화를 조사하였다. 주요 발달 프로그램 및 호르몬 신호전달에서 다양한 단백질이 GSK3의 타겟이 되고 있으며, 인산화에 의한 유전자들의 기능이 매우 견고하게 조절되고 있음을 확인 할 수 있었다(Fig. 1). 하지만 현재까지의 연구

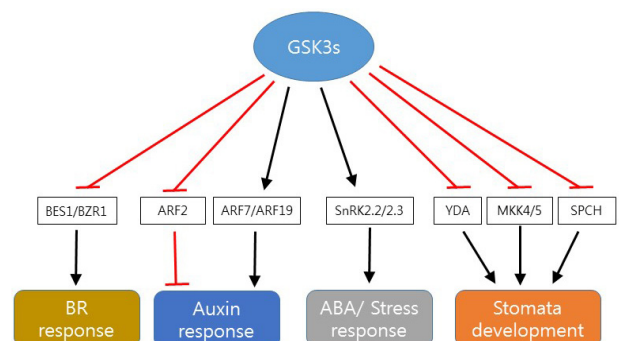


Fig. 1 Plant GSK3 mediated signaling network reviewed in this work

는 대부분이 BIN2 및 그룹 II에 속하는 BIL1, BIL2에 의한 인산화 과정이 주 대상이 되어왔다. 하지만 모델식물 애기장대에는 총 10개의 GSK3 유전자가 존재하며, 대부분의 식물에서도 많은 수의 GSK3 유전자를 지니고 있음이 최근 알려지고 있다. 즉 현재까지 알려진 BIN2에 의해 조절되는 다양한 신호전달 경로 이외에도 다양한 GSK3에 의해 정교하게 조절되는 발달프로그램이 매우 다양하게 존재하고 있음을 의미한다. 본 논문을 통해 확인 할 수 있듯이 주요 유전자들의 인산화는 식물의 생장 및 발달에 매우 중요한 역할을 담당하고 있다. 특히 동물에서는 2개의 GSK3가 암, 발달, 생식, 세포분열 등 매우 중요한 역할을 담당하고 있다는 사실은 매우 고무적인 것이다. 식물의 경우에는 좀더 많은 수의 GSK3들이 존재하면서, 아마도 식물발달 및 생장을 체계적으로 조절할 것으로 예상된다. 좀더 심층적이고 체계적인 연구를 통한 GSK3 유전자의 기능연구는 식물을 통한 생명현상의 이해뿐만 아니라 다양한 생명공학적인 접근을 통한 작물개량에 매우 중요한 정보를 제공해 줄 수 있으리라 판단된다.

사 사

본 연구는 2014학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원과 정부(미래창조과학부) 신진연구지원사업(NRF-2013R1A1A1076010) 지원에 의해 연구되었음.

References

- Bergmann DC, Sack FD (2007) Stomatal development. *Annu Rev Plant Biol* 58 : 163-181
- Cai Z, Liu J, Wang H, Yang C, Chen Y, Li Y, Pan S, Dong R, Tang G, Barajas-Lopez Jde D, Fujii H, Wang X (2014) GSK3-like kinases positively modulate abscisic acid signaling through phosphorylating subgroup III SnRK2s in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci USA* 111 : 9651-9656
- Charrier B, Champion A, Henry Y, Kreis M (2002) Expression profiling of the whole Arabidopsis shaggy-like kinase multigene family by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Plant Physiol* 130 : 577-590
- Cho H, Ryu H, Rho S, Hill K, Smith S, Audenaert D, Park J, Han S, Beekman T, Bennett MJ, Hwang D, De Smet I, Hwang I (2014) A secreted peptide acts on BIN2-mediated phosphorylation of ARFs to potentiate auxin response during lateral root development. *Nat Cell Biol* 16 : 66-76
- Choe S, Schmitz RJ, Fujioka S, Takatsuto S, Lee MO, Yoshida S, Feldmann KA, Tax FE (2002) Arabidopsis brassinosteroid-insensitive dwarf12 mutants are semidominant and defective in a glycogen synthase kinase 3beta-like kinase. *Plant Physiol* 130 : 1506-1515
- Dal Santo S, Stampfl H, Krasensky J, Kempa S, Gibon Y, Petutschnig E, Rozhon W, Heuck A, Clausen T, Jonak C (2012) Stress-induced GSK3 regulates the redox stress response by phosphorylating glucose-6-phosphate dehydrogenase in Arabidopsis. *Plant Cell* 24 : 3380-3392
- Gudesblat GE, Betti C, Russinova E (2012) Brassinosteroids tailor stomatal production to different environments. *Trends Plant Sci* 17 : 685-687
- Gudesblat GE, Schneider-Pizon J, Betti C, Mayerhofer J, Vanhoutte I, van Dongen W, Boeren S, Zhiponova M, de Vries S, Jonak C, Russinova E (2012) SPEECHLESS integrates brassinosteroid and stomata signalling pathways. *Nat Cell Biol* 14 : 548-554
- Guilfoyle T (2007) Plant biology: sticking with auxin. *Nature* 446 : 621-622
- Guilfoyle TJ, Hagen G (2007) Auxin response factors. *Curr Opin Plant Biol* 10 : 453-460
- He JX, Gendron JM, Yang Y, Li J, Wang ZY (2002) The GSK3-like kinase BIN2 phosphorylates and destabilizes BZR1, a positive regulator of the brassinosteroid signaling pathway in Arabidopsis. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 10185-10190
- Jonak C, Heberle-Bors E, Hirt H (1995) Inflorescence-specific expression of AtK-1, a novel Arabidopsis thaliana homologue of shaggy/glycogen synthase kinase-3. *Plant Mol Biol* 27 : 217-221
- Jonak C, Hirt H (2002) Glycogen synthase kinase 3/SHAGGY-like kinases in plants: an emerging family with novel functions. *Trends Plant Sci* 7 : 457-461
- Khan M, Rozhon W, Bigeard J, Pflieger D, Husar S, Pitzschke A, Teige M, Jonak C, Hirt H, Poppenberger B (2013) Brassinosteroid-regulated GSK3/Shaggy-like kinases phosphorylate mitogen-activated protein (MAP) kinase kinases, which control stomata development in Arabidopsis thaliana. *J Biol Chem* 288 : 7519-7527
- Kim TW, Michniewicz M, Bergmann DC, Wang ZY (2012) Brassinosteroid regulates stomatal development by GSK3-mediated inhibition of a MAPK pathway. *Nature* 482 : 419-422
- Kutschera U, Wang ZY (2012) Brassinosteroid action in flowering plants: a Darwinian perspective. *J Exp Bot* 63 : 3511-3522
- Lampard GR, Bergmann DC (2007) A Shout-Out to Stomatal Development: How the bHLH Proteins SPEECHLESS, MUTE and FAMA Regulate Cell Division and Cell Fate. *Plant signaling & behavior* 2 : 290-292
- Lau S, Jurgens G, De Smet I (2008) The evolving complexity of the auxin pathway. *The Plant cell* 20 : 1738-1746
- Li J, Nam KH (2002) Regulation of brassinosteroid signaling by a GSK3/SHAGGY-like kinase. *Science* 295 : 1299-1301
- Ryu H, Cho H, Bae W, Hwang I (2014) Control of early seedling development by BES1/TPL/HDA19-mediated epigenetic regulation of ABI3. *Nature Commun* 5 : 4138
- Ryu H, Cho H, Kim K, Hwang I (2010) Phosphorylation dependent nucleocytoplasmic shuttling of BES1 is a key regulatory event in brassinosteroid signaling. *Mol Cells* 29 : 283-290
- Ryu H, Kim K, Cho H, Park J, Choe S, Hwang I (2007) Nucleocytoplasmic shuttling of BZR1 mediated by phospho-

- rylation is essential in Arabidopsis brassinosteroid signaling. *Plant Cell* 19 : 2749-2762
- Saidi Y, Hearn TJ, Coates JC (2012) Function and evolution of 'green' GSK3/Shaggy-like kinases. *Trends Plant Sci* 17 : 39-46
- Sutherland C (2011) What Are the bona fide GSK3 Substrates? *Inter J Alzheimer's Disease* 2011 : 505607
- Tang W, Deng Z, Oses-Prieto JA, Suzuki N, Zhu S, Zhang X, Burlingame AL, Wang ZY (2008) Proteomics studies of brassinosteroid signal transduction using prefractionation and two-dimensional DIGE. *Mol Cell Proteom* : MCP 7 : 728-738
- Vert G, Walcher CL, Chory J, Nemhauser JL (2008) Integration of auxin and brassinosteroid pathways by Auxin Response Factor 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 105 : 9829-9834
- Yin Y, Vafeados D, Tao Y, Yoshida S, Asami T, Chory J (2005) A new class of transcription factors mediates brassinosteroid-regulated gene expression in Arabidopsis. *Cell* 120 : 249-259
- Zhang D, Chen ZG, Liu SH, Dong ZQ, Dalin M, Bao SS, Hu YW, Wei FC (2013) Galectin-3 gene silencing inhibits migration and invasion of human tongue cancer cells in vitro via downregulating beta-catenin. *Acta Pharm Sinica* 34 : 176-184