

14-3-3 蛋白功能的研究进展^{*}

唐 韬¹综述,孟 峻^{2△}审校(1. 内蒙古医科大学 2012 级研究生,呼和浩特 010059;2. 内蒙古医科大学附属医院检验科,呼和浩特 010050)

【关键词】 14-3-3 蛋白; 细胞周期调控; 二聚体; 蛋白磷酸化; 信号转导

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2015. 11. 057 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)11-1628-04

14-3-3 蛋白家族是一组高度保守的可溶性酸性蛋白质,相对分子质量为 $(28\sim 33)\times 10^3$,广泛分布于各种真核细胞中。14-3-3 蛋白有多个亚型,并且各亚型都有其特殊的功能,通常形成同二聚体或异二聚体而发挥作用,能够特异地与磷酸化丝氨酸或苏氨酸肽段结合,参与多种信号转导途径。14-3-3 蛋白参与细胞内众多的重要生命活动过程,功能涉及到细胞周期调控、信号转导、细胞凋亡、细胞生长、肿瘤生长、应激反应、疾病发生等诸多生理、病理过程。14-3-3 蛋白通常作为一种“接头蛋白”或“伴侣蛋白”在细胞核与细胞质之间传递,调节与之结合的靶蛋白功能。现阐述 14-3-3 家族成员的结构、分型、功能等,并研究 14-3-3 蛋白与某些疾病的关系,综述如下。

1 14-3-3 蛋白家族

14-3-3 蛋白是一类广泛存在于真核生物体内、相对分子质量为 $(28\sim 33)\times 10^3$ 的酸性蛋白质^[1]。14-3-3 蛋白家族成员是 1967 年由 Moore 和 Perez 首次在哺乳动物的脑组织中发现并证实,按照蛋白质的系统分类命名为 14-3-3 蛋白。随着对 14-3-3 蛋白的深入研究,发现其不仅是一种存在于脑组织中的蛋白,而且也广泛存在于其他各种组织中。14-3-3 蛋白高度保守,在哺乳动物中发现 7 个家族成员,分别是 β 、 γ 、 ϵ 、 σ 、 ζ 、 τ 、 η ,并且由 7 个不同的基因编码,果蝇、酵母只有 2 种基因编码,植物有 15 种基因编码 14-3-3 蛋白^[2]。14-3-3 蛋白自我聚集成同或异二聚体,一些家族成员如 σ 和 γ 偏嗜形成同二聚体,其他家族成员如 ϵ 偏嗜形成异二聚体。14-3-3 γ 是存在高尔基体的主要亚型,与蛋白分泌及传递有关,而 14-3-3 ϵ 更普遍地与其他蛋白结合介导信号转导。14-3-3 二聚体能和细胞内的许多蛋白质相互作用,包括转录因子、生物合成酶、骨架蛋白、信号分子、凋亡因子和肿瘤抑制因子。功能涉及到细胞生长、细胞周期限制点调控、肿瘤生长、细胞凋亡、信号转导、蛋白转运、应激反应、疾病发生等诸多生理、病理过程。14-3-3 蛋白能和许多具有特殊磷酸化的丝/苏氨酸结合活性的蛋白质相互作用。14-3-3 结合蛋白有 2 个高亲和 14-3-3 蛋白结合域:RSXpSXP(mode 1)和 RXXXpSXP(mode 2),pS 代表磷酸化的丝氨酸或苏氨酸,X 指除半胱氨酸以外的任何一种氨基酸。另外 14-3-3 蛋白能结合 RXXpSX-COOH 模序,还可结合非磷酸化 GHSL 和 WLDLE 模序,也就是说,并不是所有依赖磷酸化的位点都遵守这些模序,并不是所有的相互作用都依赖磷酸化^[3]。但是,通常与 14-3-3 蛋白相结合的靶蛋白都具有丝氨

酸或苏氨酸位点,14-3-3 蛋白以其特有的保守模序与被磷酸化的丝氨酸或苏氨酸相结合,从而调节靶蛋白的生理活性。到目前为止,已经鉴定出超过 300 种 14-3-3 人类结合蛋白,而且还有继续增多的趋势^[4]。

2 14-3-3 蛋白的结构和结合特点

14-3-3 蛋白是杯形或 C 字形同源或异源二聚体结构,基因序列高度保守。最早确定的 14-3-3 蛋白结构是 14-3-3 τ 和 14-3-3 ζ ,晶体结构显示其是高度螺旋的二聚体蛋白,每个单体有 9 个反向平行的 α -螺旋组成,分别形成 N 端和 C 端结构域。每个单体都有一个兼性(双亲性)的沟槽,作为配体结合通道。沟槽位于杯形 14-3-3 蛋白的中心,形成 2 个带负电荷的通道,在通道的内表面,所有 14-3-3 亚型的残基都是不变的,而可变的残基却位于蛋白的外表面。N 端域形成二聚体的表面和通道的底面,C 端域形成通道的两侧,C 端域在所有 14-3-3 亚型之间是高度可变的,而通道中心内表面的 N 端域却是高度保守的,在蛋白外表面的 N 端域是可变的,这些残基对蛋白二聚体的形成具有重要作用,对形成同源或异源二聚体的数量有所限制。这种通道可以识别靶蛋白的共同特征,而 14-3-3 蛋白每一种亚型都会与不同的靶蛋白相结合,可见这种结合的多样性一定与位于 14-3-3 蛋白外表面的残基有关。14-3-3 蛋白有多个亚型,并且各亚型都有其特殊的功能,它们通常形成同二聚体或异二聚体发挥作用,二聚体对于 14-3-3 蛋白的稳定性和功能的发挥是完全必要的^[5-6]。每个二聚体都有 2 个结合“口袋”,因此可以同时和 2 个模序结合,14-3-3 蛋白与其他磷酸化蛋白结合的“口袋”具有高度保守性^[7]。磷酸化的丝氨酸或苏氨酸的磷酸基通过盐桥和侧链的 Arg-56、Arg-127、Lys-49 结合,通过氢键和 Tyr-128 的羟基结合。磷酸化多肽链在脯氨酸处折返形成顺式构象,使蛋白的其余部分移出“口袋”。当 Ser-58 磷酸化后 14-3-3 蛋白由二聚体转变成单体,单体蛋白不稳定,在结合和调节磷酸化蛋白时活性降低或者是完全失去活性,如 14-3-3 蛋白的抗凋亡作用则完全依赖于其二聚体形式^[8-9]。一般与 14-3-3 结合的蛋白都有 2 个结合位点,一个是高亲和力结合位点,另一个是低亲和力结合位点,当 14-3-3 的一个单体与高亲和力结合位点相结合时,可以促进另一个单体与低亲和力结合位点相结合,从而稳定 14-3-3 靶蛋白复合物。Yaffe 等证明拥有 2 个与 14-3-3 结合位点的蛋白与 14-3-3 的结合力是只有一个结合位点的 30 倍。而实际上,两结合位点

^{*} 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81360109);内蒙古自然科学基金资助项目(2013MS1163)。

[△] 通讯作者,E-mail:nmfrank@163.com。

的结合方式是 14-3-3 蛋白与其靶蛋白结合从而调节生命活动的最为普遍的方式。14-3-3 蛋白除了与磷酸化的蛋白相结合外,也可与非磷酸化的蛋白相结合,这些蛋白与 14-3-3 结合的位点与磷酸化蛋白与 14-3-3 结合的位点相同,并且可与磷酸化蛋白竞争性地与 14-3-3 结合。实际上,非磷酸化蛋白与 14-3-3 的结合只占非常低的比例。

3 14-3-3 蛋白的功能

14-3-3 蛋白一般通过以下几种方式行使功能:(1)通过改变靶蛋白的构象来调节其功能。(2)通过调节靶蛋白在细胞中的定位调节其功能。(3)作为脚手架锚定一个蛋白以接近另一个蛋白。在大多数情况下,14-3-3 蛋白和被某个特异的激酶磷酸化蛋白的结合导致蛋白酶活性被激活或抑制,阻止降解,胞浆隔离,核滞留,促进或者阻止蛋白修饰。14-3-3 蛋白是许多细胞进程的重要调节因子,如信号转导和应激反应、凋亡、转录调控、细胞黏附与运动的协调与配合。

3.1 14-3-3 蛋白在细胞周期中的调节作用

3.1.1 14-3-3 蛋白对 G2/M 过渡期的调节 哺乳动物 cdc25 蛋白家族是一种双重蛋白磷酸酶,包括 cdc25A、cdc25B、cdc25C,对细胞分裂具有重要的调节作用。cdc25 在细胞周期调控中最重要的功能就是使 cdc2/cyclinB1 复合物中的 cdc2 的残基 Thr-14 和 Tyr-15 去磷酸化,从而启动有丝分裂,完成 G2/M 期的转变^[10]。最早是在粟酒裂殖酵母中发现 14-3-3 蛋白对细胞周期的调节作用,粟酒裂殖酵母有 2 个 14-3-3 基因,分别是 rad24 和 rad25,其编码的 2 个 14-3-3 蛋白是 G2/M 检测点所必需的。未受损的细胞,缺失 rad24 和 rad25 将导致细胞提前进入有丝分裂,而且细胞变得越来越小。在哺乳动物的细胞,细胞进入有丝分裂的前提条件是激活 cdc2 蛋白激酶,在 S-G2 期和 DNA 损伤后,cdc2 残基 Thr-14 和 Tyr-15 被 WEE1 和 MYT1/MIK1 激酶磷酸化而使 cdc2 蛋白激酶活性被抑制,细胞停滞在 S 期或 G2 期。研究发现,人 cdc25C 的 Ser-216 被 CHK1、CHK2 或者 C-TAK1 激酶磷酸化后与 14-3-3 结合,14-3-3 屏蔽了 cdc25C 的核定位序列,导致 cdc25C 定位于细胞质。当 cdc25A 的 Ser178、Thr507 被 CHK1 激酶磷酸化后与 14-3-3 蛋白结合,致使 cdc2/cyclinB 的活性被抑制。人 cdc25B 的 Ser323 被磷酸化后与 14-3-3 蛋白结合,从而阻止 cdc2/cyclinB 接近 cdc25B 的催化位点,且抑制 cdc25B 的催化活性。cdc25B 能和不同的 14-3-3 亚型结合,通过酵母双杂交实验表明,cdc25B 能和 14-3-3β、ζ、η 相互作用,且能在体内和 ζ、η 相互作用。Uchida 等研究显示,14-3-3β 和 ε 偏嗜结合 cdc25B-Ser323,而 14-3-3σ 偏嗜结合 cdc25B-Ser216,结合 14-3-3β 和 ε 能改变 cdc25B 的亚细胞定位,但 14-3-3σ 结合 cdc25B 的作用还不太清楚^[11]。

3.1.2 14-3-3 蛋白对 G1/S 过渡期的调节 14-3-3 蛋白对 G1/S 过渡期有好几种调节机制。cdc25 磷酸酶能调节 CDK 复合物的活性,最关键的是 G1/S 的过渡,14-3-3 蛋白结合并负性调控 cdc25 磷酸酶活性。cdc25A 是细胞进入 S 期的中心调节因子,能使 CDK2 的抑制性磷酸位点的 Thr-14 和 Tyr-15 脱磷酸,其和 14-3-3 结合被隔离于胞浆而失活^[12]。另外, Laronga 证实 14-3-3σ 能和 G1 期特异的 CDK2、CDK4 激酶直接结合,这种相互作用也可能由 p107、p130、p21CIP1、

p27KIP1、p57KIP2 细胞周期调节因子作介导。这种相互作用并不依赖靶蛋白的磷酸化,而且 CDK2 和 CDK4 都不包含保守的 14-3-3 结合域。p27KIP1 通过抑制 cyclin E-CDK2 复合物而使细胞阻滞于 G1 期,14-3-3 蛋白也可能和 CDK 直接相互作用而抑制 p27KIP1,p27KIP1 的定位是通过其被磷酸化后与 14-3-3 结合而实现。p27KIP1 的 Thr198 被 AKT 磷酸化后与 14-3-3ε、τ、η 结合,p27KIP1 定位于细胞质。p27KIP1 的 Thr157 被 AKT 磷酸化后与 14-3-3β、γ、ε、ζ、τ 结合,导致其胞浆重新定位和细胞周期进程的改变。另外,最近有研究报道,14-3-3 蛋白在 G1/S 过渡期的另一个作用是 14-3-3τ 能促进依赖 MDM2 而不依赖泛素的 Cdk 的抑制剂 p21 的降解,进而促使细胞从 G1 期进入 S 期^[13]。

3.1.3 14-3-3 蛋白对与细胞周期相关的转录因子的调节

14-3-3 蛋白除了能调节激酶和磷酸酶的活性外,还能调节转录因子的活性,以影响细胞周期。由 γ 射线引起的 DNA 损伤后,转录因子 p53-Ser376 被一种未知的磷酸酶脱磷酸,磷酸化的 Ser378 和 14-3-3γ、ε、τ 结合,增加或提高了序列特异的 DNA 和 p53 结合。Ser378 位点的突变并不影响 DNA 和 p53 的结合,但是作为折中超激活 p21,降低了诱导 G1 期阻滞的潜力。DNA 损伤后,14-3-3σ 本身也能结合并且激活 p53。有学者认为 14-3-3σ 能阻止由 Mdm2 介导的泛素化和 p53 的核输出,因此增强或提高了由 p53 诱导的超激活。还有另外一种机制,即 14-3-3 调节 p53 的活性。MDM2 相关蛋白 MDMX 是调节 p53 功能的关键调节因子,DNA 损伤后 MDMX-Ser367 被诱导磷酸化,14-3-3 结合 MDMX,促进 MDM2 使 MDMX 的泛素化,MDMX 降解,导致 p53 的激活^[14]。FOXO 蛋白是属于叉头转录因子家族,通过超激活 p27/KIP1 基因介导细胞周期阻滞于 G1 期。有研究报道叉头转录因子 FOXO3α(也称 FKHL1)的 Thr-32 和 Ser-253 位点被 AKT 激酶磷酸化后和 14-3-3ζ 结合,随后定位于胞浆,下调 p27 基因表达^[15]。

3.2 14-3-3 影响靶蛋白亚细胞定位 14-3-3 蛋白在不同的细胞中其定位也有所不同。在大多数细胞中,14-3-3 主要分布在细胞质,与很多胞质信号转导蛋白结合。有研究显示 14-3-3 蛋白通过活跃的转运在细胞核内外进行快速的穿梭,其依赖于 Crml-输出机制。14-3-3 蛋白与已经磷酸化的组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)结合,导致其从细胞核到细胞质的重新定位。就其原因是因为 14-3-3 与之结合屏蔽了结合位点附近的核定位序列(NLS)。此外,对蛋白磷酸酶 cdc25B 的研究也证明了 cdc25B 有一个核输出序列(NES)和一个核定位序列(NLS)。当细胞周期限制点激酶磷酸化 cdc25B 的 Ser-149 位点时,14-3-3 与 cdc25B 结合,屏蔽了 cdc25B 的核定位序列(NLS)(大约在 cdc25B 氨基酸的第 335~354 位点),因而触发了 cdc25B 的核输出^[16]。而在小鼠卵母细胞由 GV 期向 GVBD 过渡时,cdc25B 从细胞质进入细胞核,使 cdc2/cyclinB 复合体发生去磷酸化并激活,从而使小鼠卵母细胞恢复减数分裂,提示细胞质中 14-3-3 蛋白和 cdc25B 结合^[17-18]。

4 14-3-3 蛋白的自身调节

尽管 14-3-3 蛋白能调节细胞内与之结合的蛋白活性,然而其自身的活性也会受到调控。首先,编码 14-3-3 蛋白的基因转录具有不稳定性,如 DNA 损伤,人 14-3-3σ 被诱导产生,

应激时酵母编码 14-3-3 的基因 BMH1 和 BMH2 的表达会发生改变。其次,14-3-3 蛋白在多个位点可被磷酸化,多个蛋白激酶,如 PKB/Akt、PKC ζ 、casein1、依赖鞘氨醇的蛋白激酶已被证实能磷酸化 14-3-3 蛋白,磷酸化的 14-3-3 蛋白和 Raf 蛋白激酶的结合减少或降低。有研究数据显示,在高尔基体 YSK1 蛋白激酶能磷酸化 14-3-3 ζ ^[19]。最新的研究报道 JNK 激酶能磷酸化 14-3-3 蛋白,导致 14-3-3 蛋白与 Bax 复合体的分离,而 Bax 可原始启动 JNK 依赖性凋亡^[20]。有学者研究表明,二聚体 14-3-3 ζ 的 Ser-58 位点被磷酸化后,导致二聚体解聚,成为单体。还有研究显示 AMP 和 Ca²⁺ 影响和调节 14-3-3 蛋白的活性。

5 14-3-3 蛋白与人类疾病

5.1 14-3-3 蛋白与肿瘤的关系 14-3-3 蛋白涉及许多细胞内的进展,在人类疾病的发生、发展中起着重要的作用。14-3-3 的各种亚型中,研究最为清楚的是 14-3-3 σ 和癌症的关系,14-3-3 σ 是肿瘤抑制因子^[21]。在多种肿瘤中,14-3-3 σ 基因通过 CpG 甲基化而使该基因沉默,因而导致肿瘤的发生。还有一些实验结果提示 14-3-3 蛋白是潜在的癌基因,过表达 14-3-3 蛋白还不能和某种特定的疾病相联系,然而有众多研究报道某种特定的癌中 14-3-3 蛋白表达增加,如在非小细胞肺癌、口腔鳞状细胞癌、胃癌、乳腺癌、乳头瘤病毒诱导癌 14-3-3 ζ 表达都增加^[22]。最近的研究发现 14-3-3 ζ 表达增加与抗癌药物(他莫昔芬的药物)抵抗有关,他莫昔芬下调 microRNA miR451 的表达,诱导 14-3-3 ζ 表达增加^[23]。通过 14-3-3 ζ -siRNA 的治疗发现头颈癌、肺癌、扩散的大 B 淋巴细胞癌对诱导凋亡药物的敏感性增加^[24]。除了 14-3-3 蛋白表达的这些变化外,癌细胞所处的环境也能影响 14-3-3 蛋白的表达。尽管这些研究提供了一些 14-3-3 蛋白和癌症的相互关系,但是 14-3-3 蛋白表达增加或减少对癌症的发生、发展还有待于全面的检测 and 了解。

5.2 14-3-3 蛋白与神经系统疾病的关系 有实验证据显示 14-3-3 蛋白与阿尔茨海默病(AD)、帕金森综合征(PD)、Miller-Dieker 综合征(MDS)的发生高度相关。检测 MDS 患者显示,编码 14-3-3 ϵ 的基因缺失,患者有严重的神经元迁移缺陷而导致的极重度神经发育迟滞及癫痫症。NUDEL 蛋白通常在被磷酸化后与 14-3-3 ϵ 结合,但 MDS 缺失 14-3-3 ϵ 引起 NUDEL 蛋白的错误定位,最终致使 MDS 的发生。脊髓小脑性共济失调 1 型是一种常染色体显性遗传的神经退化疾病,由 CAG 重复延伸并导致 ataxin1 蛋白具有一个异常的多谷氨酰胺聚集区,14-3-3 结合并能稳定 ataxin1 蛋白,从而调节 ataxin1 蛋白的神经毒性,两者结合减缓了 ataxin1 蛋白的降解^[25-26]。在 AD 脑组织中的神经纤维缠结是由含有超磷酸化的 Tau 蛋白的成对螺旋微丝组成,这种微管结合蛋白的超磷酸化可阻止其正常功能,导致微管解聚以致神经变性^[27]。14-3-3 蛋白和 Tau 蛋白结合可能改变了 Tau 蛋白的构象,使之更易磷酸化,并且使超磷酸化的蛋白免于去磷酸化,所有的这些更促进了神经纤维缠结的形成。AD 和唐氏综合征患者的多个脑区发现 14-3-3 ϵ 、 γ 表达增加,PD 患者的脑细胞 Lewis 小体中也可见大量的 14-3-3 蛋白存在。Lewis 小体的主要成分是 α -突触核蛋白,其过表达导致神经元细胞的死亡,14-3-3 ϵ 、 γ 、 τ 的过表达能抑制 α -突触核蛋白的聚集,降低毒性,由此可见 14-3-3 蛋白在

PD 中具有降低 α -突触核蛋白的毒性且保护神经元的作用^[28-29]。

6 展 望

14-3-3 蛋白通过与靶蛋白的磷酸化结合、脱磷酸化解离来调节细胞周期,参与不同的细胞信号转导途径,调节细胞的生长与增殖,调控细胞的凋亡和抑制肿瘤的形成。这些细胞信号转导途径对细胞的正常生长和发育至关重要,一旦发生紊乱,将导致肿瘤的形成。最近的研究非常清楚地显示 14-3-3 蛋白涉及了肿瘤发生的某些细胞内过程,如胞质分裂、接触抑制、不依赖停滞生长和细胞黏附。今后研究的重点将是了解每个 14-3-3 亚型的特殊功能和作用,为癌症的诊断和治疗开辟一条新的途径,开发 14-3-3 蛋白能相互作用的小分子抑制剂或特异地抑制 14-3-3 的某个特定亚型的相互作用的小分子蛋白,或许在抗癌治疗方面能起到独特的作用。

参考文献

- [1] Aitken A. 14-3-3 proteins: a historic overview[J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16(3): 162-172.
- [2] Obsilova V, Silhan J, Boura E, et al. 14-3-3 proteins: a family of versatile molecular regulators[J]. Physiol Res, 2008, 57(Suppl 3): S11-S21.
- [3] Coblitz B, Shikano S, Wu M, et al. C-terminal recognition by 14-3-3 proteins for surface expression of membrane receptors[J]. J Biol Chem, 2005, 280(43): 36263-36272.
- [4] Mackintosh C. Dynamic interactions between 14-3-3 proteins and phosphoprotein regulate diverse cellular processes[J]. Biochem J, 2004, 15(381): 329-342.
- [5] Morrison DK. The 14-3-3 proteins: integrators of diverse signaling cues that impact cell fate and cancer development[J]. Trends Cell Biol, 2009, 19(1): 1623-1625.
- [6] Messaritou G, Grammenoudi S, Skoulakis EM. Dimerization is essential for 14-3-3 zeta stability and function in vivo[J]. J Biol Chem, 2010, 285(3): 1692-1700.
- [7] Gardino AK, Smerdon SJ, Yaffe MB. Structural determinants of 14-3-3 Binding specificities and regulation of subcellular localization of 14-3-3-ligand complexes: a comparison of the X-ray crystal structures of all human 14-3-3 isoforms[J]. Semin Cancer Biol, 2006, 16(3): 173-182.
- [8] Sluchanko N, Gusev N. Oligomeric structure of 14-3-3 protein: what do we know about monomers? [J]. FEBS Lett, 2012, 586(24): 4249-4256.
- [9] Woodcock J, Maeral Y, Coolen C, et al. Sphingosine and FTY720 directly bind prosurvival 14-3-3 proteins to regulate their function[J]. Cell Signal, 2010, 22(9): 1291-1299.
- [10] Boutros R, Lobjois V, Ducommun B. CDC25 phosphatases in cancer cells: key players? Good targets? [J]. Nat Rev Cancer, 2007, 7(7): 495-507.
- [11] Uchida S, Kuma A, Ohtsubo M, et al. Binding of 14-3-3beta but not 14-3-3sigma controls the cytoplasmic local-

- ization of CDC25B; binding site preferences of 14-3-3 subtypes and the subcellular localization of CDC25B[J]. J Cell Sci, 2004, 117(Pt14): 3011-3020.
- [12] Astuti P, Gabrielli B. Phosphorylation of Cdc25B3 Ser169 regulates 14-3-3 binding to Ser151 and Cdc25B activity [J]. Cell Cycle, 2011, 10(12): 1960-1967.
- [13] Wang B, Liu K, Lin HY, et al. 14-3-3Tau regulates ubiquitin-independent proteasomal degradation of p21, a novel mechanism of p21 downregulation in breast cancer [J]. Mol Cell Biol, 2010, 30(6): 1508-1527.
- [14] Okamoto K, Kashima K, Pereg Y, et al. DNA damage-induced phosphorylation of MdmX at Serine 367 activates p53 by targeting MdmX for Mdm2-dependent degradation [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(21): 9608-9620.
- [15] Tzivion G, Dobson M, Ramakrishnan G. FoxO transcription factors; Regulation by AKT and 14-3-3 proteins Biochim Biophys Acta [J]. Blood, 2011, 1813 (11): 1938-1945.
- [16] Xiao JY, Liu C, Hou JJ, et al. Ser149 is another potential PKA phosphorylation target of Cdc25B in G2/M transition of fertilized mouse eggs [J]. J Biol Chem, 2011, 286 (12): 10356-10366.
- [17] Jeong SO, Seung JH, Marco C. Wee1B, Myt1, and Cdc25 function in distinct compartments of the mouse oocyte to control meiotic resumption [J]. J Cell Biol, 2010, 188(2): 199-207.
- [18] Meng J, Cui C, Liu Y, et al. The role of 14-3-3 ϵ interaction with phosphorylated Cdc25B at its Ser321 in the release of the mouse oocyte from prophase I arrest [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53633.
- [19] Preisinger C, Short B, de Corte V, et al. YSK1 is activated by the Golgi matrix protein GM130 and plays a role in cell migration through its substrate 14-3-3z [J]. J Cell Biol, 2004, 164(7): 1009-1020.
- [20] Gardino AK, Yaffe MB. 14-3-3 proteins as signaling integration points for cell cycle control and apoptosis [J]. Semin Cell Dev Biol, 2011, 22(7): 688-695.
- [21] Li Z, Liu JY, Zhang JT. 14-3-3sigma, the double-edged sword of human cancers [J]. Am J Transl Res, 2009, 1 (4): 326-340.
- [22] Neal CL, Yu D. 14-3-3zeta as a prognostic marker and therapeutic target for cancer. Expert Opin Ther Targets [J]. Cancer, 2010, 14(12): 1343-1354.
- [23] Bergamaschi A, Katzenellenbogen BS. Tamoxifen down-regulation of miR-451 increases 14-3-3zeta and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance [J]. Oncogene, 2012, 31(1): 39-47.
- [24] Matta A, de Souza LV, Ralhan R, et al. Small interfering RNA targeting 14-3-3zeta increases efficacy of chemotherapeutic agents in head and neck cancer cells [J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(10): 2676-2688.
- [25] Lai S, O'Callaghan B, Zoghbi HY, et al. 14-3-3 Binding to ataxin-1(ATXN1) regulates its dephosphorylation at Ser-776 and transport to the nucleus [J]. J Biol Chem, 2011, 286(40): 34606-34616.
- [26] Jafar-Nejad P, Ward CS, Richman R, et al. Regional rescue of spinocerebellar ataxia type 1 phenotypes by 14-3-3 haploinsufficiency in mice underscores complex pathogenicity in neurodegeneration [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(5): 2142-2147.
- [27] Shimada T, Fournier AE, Yamagata K. Neuroprotective function of 14-3-3 proteins in neurodegeneration [J]. Biomed Res Int, 2013, 66(15): e564534.
- [28] Yacoubian TA, Slone SR, Harrington AJ, et al. Differential neuroprotective effects of 14-3-3 proteins in models of Parkinson's disease [J]. Cell Death Dis, 2010, 1(1): e2.
- [29] Slone SR, Lesort M, Yacoubian TA. 14-3-3theta protects against neurotoxicity in a cellular parkinson's disease model through inhibition of the apoptotic factor Bax [J]. PLoS One, 2011, 6(7): e21720.

(收稿日期: 2014-12-18 修回日期: 2015-02-12)

(上接第 1627 页)

- [14] Chen YH, Chou HC, Lin ST, et al. Effect of high glucose on secreted proteome in cultured retinal pigmented epithelium cells; its possible relevance to clinical diabetic retinopathy [J]. J Proteomics, 2012, 77(23): 111-128.
- [15] Hayashi T. Macrovascular diseases-based on the data of Japanese cohort study (JCDM) including 1,016 very elderly diabetic individuals older than 75 years old [J]. Nihon Rinsho, 2013, 71(11): 1999-2004.
- [16] Seferovic JP, Lalic NM, Floridi F, et al. Structural myocardial alterations in diabetes and hypertension; the role of galectin-3 [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52 (10): 1499-1505.
- [17] Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes; a RELAX trial ancillary study [J]. Cell, 2014, 64 (6): 541-549.
- [18] Seki N, Hashimoto N, Sano H, et al. Mechanisms involved in the stimulatory effect of advanced glycation end products on growth of rat aortic smooth muscle cells [J]. Metabolism, 2003, 52(12): 1558-1563.
- [19] Darrow AL, Shohet RV, Maresh JG. Transcriptional analysis of the endothelial response to diabetes reveals a role for galectin-3 [J]. Blood, 2011, 43(20): 1144-1152.

(收稿日期: 2014-12-15 修回日期: 2015-02-10)