

## 14-3-3蛋白在人类疾病中的研究进展

唐裕福, 张怡冰, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平

唐裕福, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平, 原沈阳军区总医院肝胆外科 辽宁省沈阳市 110016

张怡冰, 原沈阳军区总医院医疗科 辽宁省沈阳市 110016

唐裕福, 主治医师, 主要从事原发性肝细胞癌的发生和发展的分子机制方面的研究。

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金资助项目, No. 81602571; 辽宁省博士启动基金资助项目, No. 201603197。

作者贡献分布: 本文综述由唐裕福、张怡冰、冯晓东、林绅晖、乔娜及孙忠怡完成; 周文平审校。

通讯作者: 周文平, 教授, 主任医师, 110016, 辽宁省沈阳市沈河区文化路83号, 原沈阳军区总医院肝胆外科。  
zwp0132@163.com  
电话: 024-28851241

收稿日期: 2016-11-27

修回日期: 2016-12-26

接受日期: 2017-01-09

在线出版日期: 2017-02-28

### Role of 14-3-3 proteins in human diseases

Yu-Fu Tang, Yi-Bing Zhang, Xiao-Dong Feng, Shen-Hui Lin, Na Qiao, Zhong-Yi Sun, Wen-Ping Zhou

Yu-Fu Tang, Xiao-Dong Feng, Shen-Hui Lin, Na Qiao, Zhong-Yi Sun, Wen-Ping Zhou, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Yi-Bing Zhang, Medical Department, General Hospital of Shenyang Military Command, Shenyang 110016, Liaoning Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81602571; Doctoral Scientific Research Foundation of Liaoning Province, No. 201603197.

Correspondence to: Wen-Ping Zhou, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, General Hospital of Shenyang Military Command, 83 Wenhua

Road, Shenhe District, Shenyang 110016, Liaoning Province, China. zwp0132@163.com

Received: 2016-11-27

Revised: 2016-12-26

Accepted: 2017-01-09

Published online: 2017-02-28

### Abstract

14-3-3 proteins are a family of highly conserved small proteins. By interacting with target proteins, 14-3-3 proteins are involved in regulating multiple cellular processes, such as signal transduction, cell cycle regulation, apoptosis, cellular metabolism, cytoskeleton organization and malignant transformation. Mounting evidence suggests that 14-3-3 proteins play an important role in a wide variety of human diseases, such as human cancers and nervous system diseases. This review aims to summarize the current knowledge on the expression, regulation and biological function of 14-3-3 to highlight the role of 14-3-3 proteins in human diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: 14-3-3 protein; Disease; Pathogenesis

Tang YF, Zhang YB, Feng XD, Lin SH, Qiao N, Sun ZY, Zhou WP. Role of 14-3-3 proteins in human diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(6): 509-520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/509.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i6.509>

### 摘要

14-3-3蛋白家族是广泛存在于真核生物体内的一类小分子蛋白, 其通过与配体蛋白结合,

### ■背景资料

14-3-3蛋白虽然本身没有蛋白酶活性, 但其具有广泛的生物学功能, 参与调控了细胞信号转导、凋亡、细胞周期、细胞代谢以及细胞侵袭等众多细胞生理活动。研究发现, 14-3-3蛋白家族成员的表达异常与人类疾病的发生发展密切相关, 特别是与肿瘤的发生发展, 14-3-3蛋白的研究是目前生物学研究领域的热点。

### ■同行评议者

耿明, 主任医师, 济南军区总医院病理科; 刘树业, 主任技师, 天津市第三中心医院医学检验中心; 李欣, 教授, 承德医学院基础医学院

## ■ 研发前沿

14-3-3蛋白参与调控了众多细胞的生物学功能, 然而其调控这些细胞生物学功能的分子机制仍不甚清楚; 14-3-3蛋白在许多疾病中都有着异常的表达, 但其调控疾病发生及发展的分子机制仍然不甚清楚. 这些问题仍需要进一步的探索研究.

参与细胞信号转导、周期、凋亡、代谢、细胞骨架重组及细胞表型转化等重要生理活动的调节. 目前研究显示, 14-3-3蛋白的异常表达与诸多疾病的发生、发展密切相关. 本文着重介绍了14-3-3蛋白的表达调控、生物学功能以及14-3-3蛋白在疾病中的作用.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 14-3-3蛋白; 疾病; 发病机制

**核心提要:** 14-3-3蛋白是真核生物体内广泛存在的一类小分子蛋白, 其本身缺乏蛋白酶活性, 然而其能够通过和靶蛋白结合, 调控靶蛋白来实现其生物学功能. 现有研究表明, 14-3-3蛋白调控了众多的生理活动, 如细胞信号转导、凋亡、细胞周期、细胞代谢以及细胞侵袭等. 由于14-3-3蛋白在细胞中的重要功能, 其在诸多疾病中扮演了重要的角色, 如神经系统疾病、关节炎、恶性肿瘤、感染性疾病等. 因而, 从14-3-3蛋白自身和14-3-3蛋白和靶蛋白相互作用等角度出发, 探索开发出抑制14-3-3蛋白生物学功能的药物, 有望为肿瘤、神经系统疾病等的治疗提供新的治疗策略.

唐裕福, 张怡冰, 冯晓东, 林绅晖, 乔娜, 孙忠怡, 周文平. 14-3-3蛋白在人类疾病中的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(6): 509-520 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i6/509.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i6.509>

## 0 引言

14-3-3蛋白家族是一类高度保守的酸性小分子蛋白, 分子量约28-32 kDa, 这些小分子蛋白主要以同源/异源二聚体形式广泛存在于真核生物细胞中, 主要分布于细胞胞浆, 也存在于细胞核、线粒体、高尔基体、包膜等. 现有研究<sup>[1,2]</sup>表明, 14-3-3蛋白调控了众多的生理活动, 如细胞信号转导、凋亡、细胞周期、细胞代谢以及细胞侵袭, 14-3-3蛋白参与的这些生理活动是通过与靶蛋白的磷酸化丝氨酸和苏氨酸的肽段结合, 影响靶蛋白的结构、蛋白的活性或稳定性、改变蛋白在细胞中位置等来实现的. 由于14-3-3蛋白在细胞中的重要功能, 其在诸多疾病中扮演了重要的角色, 如神经系统疾病<sup>[3,4]</sup>、关节炎<sup>[5]</sup>、恶性肿瘤<sup>[6]</sup>、感染性疾病<sup>[7,8]</sup>等. 本文集中介绍14-3-3蛋白的表达调控、生物学功能及其与疾病发生、发展的关系.

## 1 14-3-3蛋白

**1.1 概要** 14-3-3蛋白是1967年由Moore和Perez等在分离牛脑蛋白时发现的, 根据这种蛋白在纤维素柱层析和淀粉凝胶电泳的特殊迁移位置, 其被命名为14-3-3. 后续研究<sup>[2]</sup>发现, 14-3-3蛋白是一类高度保守的酸性小分子蛋白, 普遍存在于真核生物细胞内, 而不存在于原核生物细胞内. 到目前为止, 已有不少于200种14-3-3蛋白亚型被发现, 在不同种类的真核生物细胞中至少存在着2种或2种以上的14-3-3蛋白亚型, 如哺乳动物细胞中有7种14-3-3蛋白亚型( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\sigma$ 和 $\tau$ ), 在植物中可能高达10余种亚型, 酵母中有2种亚型<sup>[9]</sup>.

14-3-3蛋白分子家族在其结构上极其相似, 每个蛋白亚型均含有的9个反平行的 $\alpha$ 螺旋( $\alpha A$ - $\alpha I$ )使其晶体结构呈现类马蹄铁状. 14-3-3蛋白分子以同源或异源二聚体形式存在, 蛋白单体通过N-端的二聚体接口链接形成“U”型样的蛋白体; 二聚体界面由一个单体的 $\alpha A$ 与另一个单体的C和D构成, 其中含有疏水性残基和极性残基, 形成高度保守的兼性沟槽, 这一保守区域介导了14-3-3蛋白与靶蛋白的结合. 二聚体形成被认为是14-3-3蛋白获得功能特性的表现<sup>[10,11]</sup>, 如有研究<sup>[11]</sup>证实, 这些蛋白分子的二聚体或单体均能与Raf-1结合, 然而只有二聚体形式的14-3-3蛋白能够激活Raf-1分子. 因而在某种程度上说, 14-3-3蛋白二聚体的形成是其与靶蛋白结合的必要调控步骤.

14-3-3蛋白可以与诸多蛋白分子结合. 最初, 对14-3-3蛋白的功能研究时, 其被认为是酪氨酸羟化酶及PKC蛋白的特有激活蛋白; 随着研究的进一步推进, 目前发现14-3-3蛋白可以与数百种蛋白结合, 包括各种蛋白激酶、受体、支架蛋白、细胞周期调控蛋白、转录因子和凋亡调控蛋白等, 并通过结合影响这些蛋白的结构、活性等<sup>[1,2]</sup>. 靶蛋白中是否存在同一序列识别14-3-3蛋白? 在已发现的靶蛋白中大多含有磷酸化丝氨酸/苏氨酸识别序列模体, 正是这些序列模体介导了靶蛋白与14-3-3蛋白的结合; 此外还存在非磷酸化识别序列. 例如, 14-3-3蛋白既可以通过经典的磷酸化丝氨酸/苏氨酸识别序列模体与小分子蛋白Raf结合, 也可以通过Raf蛋白的非磷酸化的Cys-His富含区域(锌指结构)与其结合<sup>[12]</sup>.

14-3-3蛋白本身缺乏蛋白酶活性, 其主要

通过调控靶蛋白来实现生理学功能。目前研究证实, 14-3-3蛋白可通过数种调控机制来调控靶蛋白: (1)14-3-3蛋白调节靶蛋白激酶活性, 如在Raf蛋白的激活过程中, 14-3-3蛋白与Raf的结合是Raf激活的关键因素<sup>[13]</sup>; 14-3-3蛋白在激活PKC时, 不同的家族成员表现出不同的调节结果, 14-3-3 $\zeta$ 上调了PKC $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\zeta$ 、 $\epsilon$ 的活性, 14-3-3 $\tau$ 抑制PKC $\mu$ 的活性; (2)14-3-3蛋白与靶蛋白的结合改变靶蛋白与其他结合蛋白相互作用的能力, 如14-3-3 $\zeta$ 与磷酸化的Bad结合, 使Bad停留在细胞质中, 不能进入线粒体与Bcl-2/Bcl-xl结合, 阻断了Bad对Bcl-2的抑制<sup>[14,15]</sup> ENREF\_22; (3)14-3-3蛋白与某些靶蛋白的结合可以阻断蛋白酶或磷酸酶对靶蛋白的生物学作用。如14-3-3蛋白与磷酸化后的小分子蛋白结合可使这些小分子蛋白一直处于磷酸化状态, 如Raf、组蛋白、Bad等<sup>[16]</sup>; (4)14-3-3蛋白可以作为接头蛋白/支架蛋白可协同2个靶蛋白的相互作用, 如14-3-3蛋白介导PKC与Raf相互作用、介导Raf与A20作用<sup>[16]</sup>; (5)14-3-3蛋白调控靶蛋白的核浆转运和亚细胞定位。如14-3-3蛋白与Skp-2的结合可促使Skp-2由细胞核向胞浆转运<sup>[17]</sup>; 14-3-3蛋白与磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)亚基P85结合可上调PI3K在细胞膜上的定位<sup>[18]</sup>。在14-3-3蛋白调控靶蛋白的过程中, 并非单一的调控方式参与了靶蛋白的调控, 可能是数种的调控机制参与了其靶蛋白的调控, 如14-3-3蛋白与磷酸化的 $\beta$ -catenin结合后, 促使 $\beta$ -catenin由胞核向胞浆内转运, 并使其稳定表达, 增强其转录活性<sup>[19]</sup>。

**1.2 14-3-3蛋白的表达** 诸多疾病的发生与异常表达的14-3-3蛋白家族成员密切相关, 因而14-3-3蛋白异常表达的机制一直以来也是研究的热点。调控14-3-3蛋白的异常表达的机制有编码蛋白的基因水平的变化、转录后调控mRNA的稳定性和蛋白质泛素化。(1)编码蛋白的基因水平的变化, 包括基因沉默和基因扩增。如, 14-3-3 $\sigma$ 是目前公认的肿瘤抑制分子, 14-3-3 $\sigma$ 编码基因的甲基化使其基因沉默, 导致了14-3-3 $\sigma$ 蛋白在肿瘤细胞中持续低表达, 促进肿瘤细胞的增殖生长<sup>[20,21]</sup>。在头颈肿瘤和乳腺癌中, 编码14-3-3 $\zeta$ 的YWHAZ基因片段的扩增主导了14-3-3 $\zeta$ 高表达<sup>[22,23]</sup>; (2)转录后修饰调控mRNA。微小RNA(microRNA, miRNA)通过

与靶mRNA的3-UTR碱基不完全互补配对的方式来执行对靶mRNA的翻译抑制功能, 也以同样的配对方式使靶基因的mRNA降解<sup>[24]</sup>。有研究发现, miRNA参与调控14-3-3的表达。例如, miR-193b、miR-375和miR-451均发现能与14-3-3 $\zeta$  mRNA的3-UTR碱基配对, 下调细胞中14-3-3 $\zeta$  mRNA和蛋白的表达<sup>[25-28]</sup>。miRNA在调控14-3-3的表达上起着重要作用, 可望通过调控miRNA的方式来调节14-3-3的表达来治疗疾病; (3)蛋白泛素化调控14-3-3表达。例如, 在乳腺癌细胞中, EFP和COP9(泛素链接酶E3)直接调控14-3-3 $\sigma$ 蛋白的稳定性, 促进14-3-3 $\sigma$ 蛋白的降解<sup>[29,30]</sup>。事实上, 不是单一的调控机制参与了14-3-3表达的调控, 而是多种机制的交叉进行。例如, 我们的研究团队发现<sup>[31,32]</sup>, 在肝癌组织标本中, 14-3-3 $\zeta$  mRNA和蛋白水平均呈现高表达, 表明在肝癌细胞中14-3-3基因必然参与了14-3-3蛋白的调控。在进一步研究中, 我们发现在缺氧环境下肝癌细胞中14-3-3蛋白的泛素化水平下降, 导致了肝癌细胞中14-3-3 $\zeta$ 蛋白的稳定高表达。由此证明, 在肝癌细胞中编码蛋白的基因水平的变化和蛋白的泛素化均参与了14-3-3蛋白表达的调控。

**1.3 14-3-3蛋白的生物学功能** 14-3-3蛋白参与调控了诸多细胞生物学功能, 包括周期、凋亡、增殖、转移和代谢等。

**1.3.1 14-3-3蛋白调控细胞周期:** 14-3-3蛋白家族成员参与调控细胞周期的各个阶段。细胞周期素、细胞周期依赖性蛋白激酶(cyclin dependent kinase, CDK)等调控着细胞周期时相互转换、启动DNA合成和运行细胞有丝分裂来推进细胞周期。14-3-3蛋白通过与这些蛋白结合来改变其蛋白激酶活性及亚细胞定位, 进而影响着细胞周期时相转换和细胞有丝分裂。例如CDC25蛋白是调控细胞由G<sub>2</sub>进入M期的关键性分子, 14-3-3蛋白与CDC25结合, 维持CDC25磷酸化激活状态, 促使CDC25由胞浆进入胞核, 进而影响细胞由G期进入M期<sup>[33]</sup>。在有丝分裂阶段, 14-3-3蛋白通过与PKC $\epsilon$ 结合, 保持PKC $\epsilon$ 的激活状态, 激活的PKC $\epsilon$ 通过下调中间体RhoA的活性来促进细胞的完全分裂<sup>[34]</sup>。此外, 14-3-3蛋白通过调控Cyclin/CDK复合物的活性影响着G<sub>1</sub>-S期的时相转换。由此可见, 14-3-3蛋白在调控细胞周期方面发挥着重要的作用。

**□ 相关报道** 在所有的14-3-3蛋白家族成员中, 14-3-3 $\zeta$ 是研究频率较高的蛋白分子之一。研究发现, 在多种不同肿瘤组织中发现14-3-3 $\zeta$ 异常表达, 包括乳腺癌、头颈部肿瘤、肺癌和肝癌等; 异常高表达的14-3-3 $\zeta$ 与这些肿瘤患者的预后密切相关。在肿瘤的发生、发展过程中, 14-3-3 $\zeta$ 可能参与了细胞的恶性转化、细胞增殖生长、肿瘤细胞转移。



### 创新盘点

本文着重介绍了14-3-3蛋白的生物学功能及其与肿瘤、神经系统疾病等多种疾病发生发展的关系,并探讨了该分子作为疾病治疗靶点的可能性。

**1.3.2 14-3-3蛋白调控细胞凋亡:** 14-3-3蛋白参与细胞凋亡的调控主要通过两个方面来实现; (1)与Bcl-2家族成员相互作用. 蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路磷酸化前凋亡蛋白Bad的丝氨酸位点, 是14-3-3蛋白识别序列. 14-3-3蛋白与磷酸化的Bad直接结合可以促使Bad和Bcl-2/Bcl-xl分离, 从而阻断了Bad对Bcl-2的抑制<sup>[14,15]</sup>. ENREF<sub>15</sub>. 此外, 14-3-3蛋白可与Bcl-2家族成员-凋亡调控蛋白BAX结合. 活化的BAX蛋白进入线粒体, 与BAK蛋白结合, 诱导线粒体膜通透性增加, 促进细胞色素C和SMAC/DIABLO的释放, 激活Caspases通路, 进而启动细胞死亡; 14-3-3蛋白与BAX结合, 可以阻止BAX进入线粒体, 进而终止BAX的凋亡调控效应<sup>[35]</sup>; (2)调控凋亡相关信号通路或转录因子. 研究表明, 14-3-3蛋白调节MAPK信号通路中某些小分子来调控细胞凋亡. MAPK信号通路上游分子-MAP激酶激酶激酶MAP激酶凋亡信号调节激酶1(apoptosis stimulating kinase 1, ASK1)的激活可促进细胞凋亡. 14-3-3负向调控ASK1的促凋亡效应通过两个途径, (1)是14-3-3与ASK1结合, 抑制ASK1的激酶活性<sup>[36]</sup>; (2)与MAPK下游分子的负向调控分子结合, 通过影响负向调控分子的活性来中断ASK1的促凋亡效应; 如ASK1可激活MAPK信号通路下游的凋亡调控分子肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体, 锌指蛋白A20负向调控TNF受体介导的凋亡, 14-3-3与锌指蛋白A20结合抑制了锌指蛋白A20的蛋白功能, 进而负向调控细胞凋亡<sup>[37]</sup>. 此外, 14-3-3蛋白可负向调控叉头样转录因子的转录活性, 并使其不能入核, 定位于胞浆中, 进而间接抑制了前凋亡蛋白FAS和BAX的转录, 抑制细胞凋亡<sup>[38]</sup>.

**1.3.3 14-3-3蛋白调控细胞增殖:** 早在20世纪90年代, 14-3-3蛋白就被发现与数种肿瘤蛋白分子结合, 并认为其在调控细胞增殖方面扮演着重要的角色. 目前研究表明, 14-3-3蛋白主要通过调控受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)/Ras信号通路和Hippo信号通路中关键小分子来调控细胞增殖. (1)14-3-3蛋白与RTK/Ras信号通路<sup>[39,40]</sup>. 细胞膜上的RTK信号通路启动细胞增殖, 而Raf蛋白是RTK/Ras信号通路中的关键调控分子, 其直接启动ERK级联信号促进细胞增殖. 研究发现每个Raf蛋白家族成员含有至少2个的14-3-3蛋白结合位

点, 14-3-3蛋白通过与Raf结合影响Raf蛋白活性, 进而影响着细胞增殖. 有趣的是在Raf激活或失活状态下, 14-3-3对Raf的调控效应是不一致的. 在RTK信号通路尚未激活的细胞中, 14-3-3与失活的Raf蛋白直接结合, 使其定位于细胞质中, 并阻止其激活; 在Raf激活过程中, 14-3-3与Raf的结合可促进Raf蛋白二聚体的形成, 激活其蛋白酶活性. 此外, RTK/Ras信号通路调控分子Akt也受14-3-3蛋白调控. 最初, Akt与14-3-3的关系主要定位在Akt使14-3-3靶蛋白上的14-3-3结合位点磷酸化, 产生可以与14-3-3蛋白结合的磷酸化结合位点. 最近几年的研究发现, Akt亚基上也存在着14-3-3蛋白的结合位点, 如Sklp-2、PACS-2和P85等<sup>[17,18,41]</sup>; (2)14-3-3蛋白与Hippo信号通路. Hippo信号通路是一条细胞抑制生长性信号通路, 在调控细胞增殖方面发挥着重要的作用. 在经典的Hippo信号通路中, 激酶级联反应的发生可使转录共激活因子YAP和TAZ磷酸化, 由此产生14-3-3蛋白的识别序列. 14-3-3蛋白与YAP及TAZ结合, 使其滞留于细胞质内, 不能进入细胞核行使其转录激活功能, 进而抑制细胞的增殖活性<sup>[42]</sup>. 总之, 14-3-3蛋白在调控细胞增殖方面也扮演着重要的角色.

**1.3.4 14-3-3蛋白调控细胞迁移:** 迁移能力是转移性能的肿瘤细胞的典型特征, 细胞骨架重塑是肿瘤获得迁移能力的第一步. 研究证实, 14-3-3蛋白在细胞骨架重塑的过程起着调控作用. 例如, 丝切因子Cofilin蛋白与丝状激动蛋白(filamentous actin, F-actin)结合, 直接参与细胞骨架的重塑过程<sup>[43]</sup>; Cofilin调节蛋白SSH1L使Cofilin蛋白第3号丝氨酸残基S3去磷酸化, 抑制Cofilin蛋白与F-actin的结合, 从而影响细胞骨架重塑<sup>[44]</sup>. 有研究发现, 14-3-3蛋白可与SSH1L直接结合, 并影响SSH1L对Cofilin蛋白S3位点的去磷酸化作用<sup>[45,46]</sup>, 进而促进Cofilin蛋白与F-actin的结合, 促进细胞骨架的重塑.

上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)被认为在肿瘤细胞转移过程中起着重要作用. EMT的一个重要特征就是E-cadherin及调节细胞黏附能力的某些细胞黏附分子的下调. Snail是负向调控E-cadherin转录主要调控分子<sup>[47]</sup>. Hou等<sup>[48]</sup>通过基因测序, 在Snail蛋白序列中预测到可能与14-3-3蛋白结合的磷酸化位点(S11和T177), 进一步研究发现

大部分的14-3-3蛋白成员( $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ 和 $\tau$ )可与Snail结合, 并且发现T177突变型的Snail蛋白不能与14-3-3蛋白结合, 并发现Snail对E-cadherin的转录抑制作用显著下降, 由此证实了14-3-3蛋白与Snail的结合通过下调了Snail转录调控作用来调节EMT. Hou等<sup>[48]</sup>还发现14-3-3蛋白可与Snail的转录共抑制因子Ajuba结合, 通过这种分子的结合可抑制Snail对E-cadherin的转录抑制作用. 在乳腺癌细胞中14-3-3蛋白通过与ErbB2结合激活转录抑制因子ZFHX1B, 抑制E-cadherin的转录, 促进细胞EMT来调控肿瘤细胞转移<sup>[49]</sup>. 总之, 14-3-3蛋白参与细胞EMT的调控, 上调细胞的转移能力.

**1.3.5 14-3-3蛋白调控细胞代谢:** 目前认为, 在植物中, 14-3-3蛋白的生物学功能主要是调控细胞代谢<sup>[50]</sup>. 在哺乳动物中, 14-3-3蛋白生物学功能主要集中于细胞周期、凋亡、增殖和转移, 而有关14-3-3蛋白调控细胞代谢的研究较少. 在利用HeLa细胞裂解液开展的一项大规模蛋白亲和实验中, 发现糖酵解、磷酸戊糖途径、脂肪酸代谢、核酸代谢、鸟氨酸代谢及还原代谢途径中某些关键性酶可能与14-3-3蛋白结合<sup>[51]</sup>. 有趣的是, 在另一项同样的实验研究中, 证实了某些酶与14-3-3蛋白的结合, 这些酶包括丙酮酸脱氢酶PK、ATP合成酶AS、甘油醛-3-磷酸脱氢酶GAPDH、脂肪酸合成酶FAS和二磷酸酶PFK-2<sup>[52]</sup>. Pozuelo Rubio等<sup>[53]</sup>发现, 14-3-3蛋白与Akt磷酸化的PFK-2结合, 可使PFK-2在糖酵解途径保持激活状态. 此外, 酪氨酸羟化酶TH和色氨酸羟化酶TPH被发现也可与14-3-3蛋白结合<sup>[54]</sup>. 综合上述发现, 14-3-3蛋白在调节细胞代谢方面也起着重要的作用, 但有关各个代谢通路中14-3-3的调控功能及其机制尚待进一步的研究.

## 2 14-3-3蛋白与人类疾病

**2.1 14-3-3蛋白与肿瘤** 14-3-3蛋白通过与靶蛋白结合来调节细胞生命活动. 在这些靶蛋白中, 许多蛋白分子调控着肿瘤细胞的发生、发展. 因而在阐述14-3-3蛋白调控靶蛋白的机制及其生物学功能的过程中, 其与肿瘤的关系也是研究的热点. 近10年的研究结果表明, 14-3-3蛋白家族在肿瘤的发生、发展过程中扮演着十分重要的角色. 根据目前研究结果, 一般将14-3-3蛋白成员可分为促癌蛋白分子( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ 和 $\tau$ )

和抑癌蛋白分子( $\sigma$ ). 在所有的14-3-3蛋白家族成员中, 14-3-3 $\sigma$ 和14-3-3 $\zeta$ 与肿瘤的关系是研究的热点.

**2.1.1 14-3-3 $\sigma$ 与肿瘤:** 研究<sup>[55-59]</sup>发现, 在乳腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌等不同类型的肿瘤中均存在14-3-3 $\sigma$ 启动子CpG甲基化现象, 因而使得14-3-3 $\sigma$ 在这些肿瘤均呈现低表达. 14-3-3 $\sigma$ 的表达高低与肿瘤患者的临床预后密切相关<sup>[60-62]</sup>. 例如, 在结肠癌患者中, 14-3-3 $\sigma$ 较高表达的患者5年生存率要明显高于14-3-3 $\sigma$ 低表达的患者<sup>[60]</sup>. 因而, 研究14-3-3 $\sigma$ 在肿瘤中的生物学功能及其机制显得十分重要.

14-3-3 $\sigma$ 通过调控细胞周期来抑制肿瘤细胞生长<sup>[61,63-68]</sup>. ENREF\_68. 14-3-3 $\sigma$ 是P53的下游靶基因, 当DNA受损时, 激活的P53上调14-3-3 $\sigma$ 的转录活性使其表达上调, 上调的14-3-3 $\sigma$ 调控G<sub>2</sub>/M检控, 使细胞停滞于G<sub>2</sub>期, 促进细胞DNA的修复<sup>[63]</sup>. 此外, 活化的14-3-3 $\sigma$ 使CDK1/CyclinB1复合物分割于细胞质中, 阻滞细胞进入有丝分裂期, 以维持基因组的稳定<sup>[66]</sup>. 有趣的是活化的14-3-3 $\sigma$ 反馈性调节P53通路, 激活P53转录, 阻断Mdm2介导的p53泛素化和核输出, 使p53在细胞中稳定表达, 进而稳定表达的P53激活其下游基因p21, 使细胞周期停滞于G<sub>1</sub>/S期; 在乳腺癌细胞中, 14-3-3 $\sigma$ 与PKB/Akt结合抑制其蛋白活性, 使细胞周期依赖性蛋白激酶抑制因子P27 Kip1的磷酸化水平下降, 使得细胞停滞于G<sub>1</sub>期<sup>[68]</sup>. 此外, 14-3-3 $\sigma$ 在肿瘤侵袭转移方面也发挥着重要的作用<sup>[69-71]</sup>. 例如, Inglés-Esteve等<sup>[71]</sup>研究发现, 在乳腺癌中14-3-3 $\sigma$ 与核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor-kappa B, NF- $\kappa$ B)的P65亚基结合, 通过调节P65的核输出抑制NF- $\kappa$ B的转录活性, 下调乳腺癌细胞的转移能力. 此外, 14-3-3 $\sigma$ 还通过抑制MAPK通路中ERK、P38及Akt的活性, 导致了肿瘤细胞对化疗药物的不敏感<sup>[72,73]</sup>.

一直以来, 实验证据都支持14-3-3 $\sigma$ 在肿瘤发生、发展过程中扮演着抑癌的角色. 但Boudreau等<sup>[74]</sup>在最近研究中发现, 14-3-3 $\sigma$ 可使细胞中可溶性肌动蛋白/中间丝状体蛋白复合物稳定表达, 进而上调了乳腺癌细胞的转移能力. 因而, 14-3-3 $\sigma$ 可能在肿瘤发生、发展过程中扮演了双重的角色, 其具体机制还有待于进一步的研究.

**2.1.2 14-3-3 $\zeta$ 与肿瘤:** 14-3-3 $\zeta$ 在肿瘤的发生、

### 应用要点

14-3-3蛋白与众多疾病密切相关, 因此将14-3-3蛋白作为疾病治疗的分子靶点受到了人们的密切关注. 目前主要从抑制14-3-3蛋白的活性(如14-3-3蛋白特异性抑制肽)、调控14-3-3蛋白和靶蛋白的相互作用(如抗癌因子UCN-01等)等角度来开发疾病治疗靶点. 但是这些方法还只是停留在实验阶段, 其在临床上的应用尚需进一步的探索研究.

□ 同行评价  
本文是一篇关于14-3-3蛋白与人类疾病的综述, 文字叙述清楚, 文章脉络清晰, 思维缜密, 概括全面, 具有一定的学术价值。

发展过程中扮演着重要的角色<sup>[6,75]</sup>。ENREF<sub>81</sub>。在多种不同类型肿瘤组织中发现14-3-3 $\zeta$ 异常表达, 并且异常高表达的14-3-3 $\zeta$ 与这些肿瘤患者的预后密切相关。目前研究表明, 在肿瘤的发生、发展过程中, 14-3-3 $\zeta$ 可能参与了细胞的恶性转化、细胞增殖生长、肿瘤细胞转移。(1)14-3-3 $\zeta$ 可能参与了细胞的恶性转化<sup>[76]</sup>。例如, 14-3-3 $\zeta$ 在具有转移潜能的乳腺癌细胞中的表达要显著高于非转移性乳腺癌细胞<sup>[77]</sup>, 并且14-3-3 $\zeta$ 可促使非浸润性导管癌细胞转化为浸润性乳腺癌<sup>[49]</sup>。在肿瘤细胞中感染外源性14-3-3 $\zeta$ 质粒后, 其不依赖支持物生长及抗应激性凋亡能力显著增强; 而感染了14-3-3 $\zeta$ 基因干扰质粒的肿瘤细胞, 其不依赖支持物生长及抗应激性凋亡能力明显下降, 并且在裸鼠的体内生长能力也受到明显的抑制<sup>[76,78]</sup>。(2)14-3-3 $\zeta$ 与肿瘤细胞的增殖生长密切相关。在乳腺癌细胞中, 14-3-3 $\zeta$ 与PI3K亚基P85结合, 上调PI3K活性及在细胞膜上的定位, 激活PI3K/P-Akt通路, 促进乳腺癌细胞增殖<sup>[18]</sup>。在前列腺癌中, 14-3-3 $\zeta$ 与雄激素受体结合, 刺激前列腺癌特异性抗原PAS的转录活性, 进而促进肿瘤细胞的增殖<sup>[79]</sup>。在肝癌细胞中, 14-3-3 $\zeta$ 激活JNK和p38/MAPK通路, 促进肝癌细胞的增殖<sup>[80]</sup>。(3)14-3-3 $\zeta$ 参与肿瘤细胞的转移。Goc等<sup>[81]</sup>研究发现, 14-3-3 $\zeta$ 可激活重要的细胞骨架重排移行调节分子Rac1-GTPase, 上调了前列腺癌细胞的运动性能及跨内皮迁移的能力; 在肺癌细胞中, 14-3-3 $\zeta$ 可与 $\beta$ -actin结合形成蛋白复合物, 这种蛋白复合物可上调 $\beta$ -actin的转录活性、抑制 $\beta$ -actin的泛素化降解和使 $\beta$ -actin聚集于细胞核中, 进而通过调控EMT来促进肿瘤细胞的转移<sup>[82]</sup>。最近, 我国复旦大学樊佳教授课题组发现, 14-3-3 $\zeta$ 与 $\alpha$ B-crystallin结合后激活MAPK/ERK通路, 诱导EMT的发生以促进肝癌细胞的转移<sup>[83]</sup>。近期, 我们研究发现<sup>[31,32]</sup>, 缺氧诱导14-3-3 $\zeta$ 蛋白表达上调, 14-3-3 $\zeta$ 通过调控HIF-1 $\alpha$ 的蛋白稳定性及转录活性上调HIF-1 $\alpha$ 的表达, 激活肝癌细胞EMT进程, 进而促进肝癌细胞向门静脉系统转移形成门静脉癌栓。

总之, 14-3-3在肿瘤的发生、发展过程中起着重要的作用。但是目前的研究主要集中在14-3-3 $\zeta$ 和14-3-3 $\sigma$ , 有关其他5位家族成员与肿瘤的关系的研究较少, 这5位家族成员在肿瘤发生、发展中的生物学功能及机制尚需进一步探索。

步探索。

## 2.2 14-3-3蛋白与神经系统疾病

14-3-3蛋白最先在大脑组织中被发现, 并且在大脑组织中异常高表达, 因而14-3-3蛋白与神经系统疾病的关系引起了人们的极大关注。一般而言, 14-3-3蛋白常存在于胞浆中, 在血浆、脑脊液等细胞外液中含量甚微, 然而在许多神经系统疾病的脑脊液中却检测到异常表达的14-3-3蛋白。早在上世纪80年代, 有研究发现散发性克雅氏疾病(朊病毒疾病中最常见的一种临床病理亚型)的脑脊液中含有丰富的14-3-3蛋白; 进一步研究, 证实脑脊液中异常表达的14-3-3蛋白与克雅氏疾病密切相关, 因而脑脊液中14-3-3蛋白的表达量已作为临床克雅氏疾病的一项辅助性诊断指标<sup>[84]</sup>。后续研究发现, 不仅仅是克雅氏疾病, 几乎所有的人类朊病毒疾病的脑脊液中均检测到异常表达的14-3-3蛋白<sup>[85]</sup>, 然而14-3-3蛋白在这类疾病发生、发展过程中扮演了什么样的角色尚不清楚, 有待于进一步的研究。

14-3-3蛋白参与调控帕金森氏疾病的发生、发展。LRRK2基因的突变是常染色体显性遗传性迟发型帕金森氏疾病的关键因素<sup>[86]</sup>。14-3-3蛋白可与LRRK2蛋白结合, 使其在细胞内稳定表达, 进而参与调控帕金森氏疾病的发生、发展。而帕金森氏疾病中LRRK2基因的突变, 使得LRRK2蛋白上14-3-3蛋白的结合位点去磷酸化, 阻止了这二者之间的结合, 扰乱了14-3-3蛋白对LRRK2的调控<sup>[3,4]</sup>。此外, 14-3-3蛋白参与帕金森氏疾病另一关键分子parkin(一种E3泛素连接酶)的调控, 14-3-3可与parkin结合抑制其泛素连接酶活性, 进而调控帕金森氏疾病的进展<sup>[87]</sup>。14-3-3蛋白还可以与帕金森氏疾病的特征性路易氏小体中的 $\alpha$ -SN蛋白结合, 调控 $\alpha$ -SN蛋白在细胞内外的转运, 帕金森氏疾病患者的 $\alpha$ -SN突变使得其不能与14-3-3蛋白结合, 使 $\alpha$ -SN囤积于细胞内, 增加了 $\alpha$ -SN对神经元细胞的毒害作用, 促进帕金森氏疾病的进程<sup>[88]</sup>。因而, 进一步探索14-3-3蛋白对LRRK2、parkin和 $\alpha$ -SN蛋白的调控分子机制有望揭示帕金森氏疾病的发病机制。

研究还发现, 14-3-3蛋白也与阿尔茨海默病密切相关。神经原纤维缠结结构的形成是阿尔茨海默病一个主要病理特征。神经原纤维缠结中的微管相关蛋白Tau(调控微管蛋白的稳定性)调控着神经原纤维缠结的形成, 即微管



相关蛋白Tau异常磷酸化, 导致微管的不稳定, 从而形成神经原纤维缠结. 研究<sup>[89]</sup>发现, 14-3-3蛋白也是神经原纤维缠结形成的一个重要关键蛋白. 在神经原纤维缠结形成过程中, PKA磷酸化Tau蛋白, 产生14-3-3蛋白的结合位点, 14-3-3蛋白与Tau蛋白的结合可以进一步的刺激PKA磷酸化微管蛋白在Tau蛋白结合位点, 进而更加导致了微管蛋白的不稳定性.

此外, 14-3-3蛋白也参与了癫痫的病理损伤过程. 在癫痫发生过程中, 14-3-3的Ser58位点的磷酸化水平上升, 促进14-3-3与PKC $\delta$ 的结合, 进而促进促凋亡蛋白的释放, 诱导神经细胞的死亡. 因而, 针对14-3-3/PKC $\delta$ 复合物的治疗策略可望减少癫痫后的神经细胞损伤<sup>[90]</sup>.

**2.3 14-3-3蛋白与其他疾病** 除了在肿瘤疾病和神经系统疾病扮演着重要角色外, 14-3-3蛋白还与许多其他疾病密切相关. 例如, 14-3-3蛋白通过调控糖原合成酶激酶GSK3 $\beta$ 和ASK1信号通路调节糖尿病性心肌病的发生、发展. 此外, 在关节炎、多发性硬化症、子宫内膜异位症、青光眼、磷脂质化病和慢性阻塞性肺疾病等疾病的患者中均发现了14-3-3蛋白的异常表达<sup>[5,8,91-95]</sup>. 进一步研究14-3-3蛋白在这些疾病中的分子机制将有望更清晰地揭示发病机制.

### 3 14-3-3蛋白与疾病治疗

14-3-3蛋白与众多疾病密切相关, 因此14-3-3蛋白作为疾病治疗的分子靶点受到了人们的密切关注. 目前, 主要从抑制14-3-3蛋白的活性、调控14-3-3蛋白和靶蛋白的相互作用等角度来开发疾病治疗靶点.

**3.1 14-3-3蛋白的特异性抑制肽** Wang等<sup>[96]</sup>应用噬菌体展示技术筛选出一种14-3-3蛋白肽抑制, 此肽抑制剂由18个氨基酸组成, 命名为R18; Wang等<sup>[96]</sup>进一步研究发现R18可以抑制所有的14-3-3蛋白家族成员, 其亲和系数非常接近. 研究还证实, R18可以抑制靶蛋白中14-3-3蛋白识别位点的磷酸化, 进而抑制14-3-3蛋白与靶蛋白的结合, 例如R18抑制了14-3-3蛋白与Raf-1、ASK1及Bad的结合<sup>[97,98]</sup>. 为了进一步提升R18在细胞内的活性, 人们设计了R18的二聚体, 命名为difopein. 研究发现, 在细胞系和动物模型中应用R18或difopein, 干扰了14-3-3蛋白的生物学功能, 干预了疾病的进程. 例如, 在神经胶质瘤细胞中表达difopein,

可诱导细胞的大量死亡和抑制肿瘤细胞在裸鼠体内的生长<sup>[99]</sup>; 肿瘤细胞中应用R18, 可以增加顺铂的化疗效果等<sup>[100]</sup>. 除了R18外, 其他已经证实的14-3-3识别位点的肽段也可以设计为14-3-3蛋白的抑制肽, 应用这些肽段干预14-3-3的生物学功能, 干预疾病的进程.

**3.2 调节14-3-3蛋白-靶蛋白相互作用的小分子** 研究发现, 某些抗癌因子可以通过抑制靶蛋白的磷酸化来阻止14-3-3蛋白与靶蛋白的结合. 例如, 抗癌因子UCN-01可以抑制CHK1、TAK和CHK2等激酶的活性, 进而阻止了这些激酶对细胞周期蛋白CDC25C上14-3-3蛋白结合位点Ser-216的磷酸化, 从而阻止了14-3-3蛋白与CDC25C的结合<sup>[101]</sup>. Zhao等<sup>[102]</sup>通过极化荧光晒查技术探索抑制14-3-3蛋白的小分子抑制剂, 发现一种命名为FOBISIN101的小分子, 这种小分子可以抑制14-3-3蛋白与Raf-1和Akt的结合, 中和胞外素酶S ADP-核糖基转移酶的活性. 此外, 研究还发现化疗药物可以稳定14-3-3蛋白与靶蛋白的结合, 如壳梭孢素A和环孢素A<sup>[103,104]</sup>. 例如, 这2种药物均可以使14-3-3蛋白与H<sup>+</sup> ATPase的结合更为稳定.

理论上, 通过抑制14-3-3蛋白活性, 和抑制其与靶蛋白的结合, 可抑制14-3-3蛋白的生物学功能, 进而调控了细胞的生命活动, 达到治疗疾病的效果. 但是这些方法还只是停留在实验阶段, 其在临床上的应用尚需进一步的探索研究.

此外, 尚有一些研究通过针对14-3-3基因调控的方法来干预疾病. 例如, 14-3-3 $\sigma$ 启动子CpG甲基化导致14-3-3 $\sigma$ 基因沉默, 促进了肿瘤的发生、发展; 利用甲基转移酶抑制剂5-Aza和组蛋白脱乙酰基酶抑制剂可以逆转超甲基化现象, 体外实验表明利用5-Aza处理肿瘤细胞, 14-3-3 $\sigma$ 又重新表达, 并且的表达水平以一种剂量依赖的方式增加<sup>[57,105]</sup>.

### 4 结论

14-3-3蛋白可与许多蛋白结合, 通过调控靶蛋白的结构、活性等调控细胞生命活动. 14-3-3蛋白与许多疾病的发生、发展密切相关; 从14-3-3蛋白的活性和14-3-3蛋白和靶蛋白相互作用等角度出发, 探索开发出抑制14-3-3蛋白生物学功能的药物, 有望为肿瘤、神经系统疾病等的治疗提供新的治疗策略. 尽管目前对14-3-3蛋白的生物学功能有了较深的认识, 然

而其调控这些细胞生物学功能的分子机制仍不甚清楚; 14-3-3蛋白在许多疾病中都有着异常的表达, 但其在这些疾病中分子机制仍然不甚清楚. 这些问题仍需要进一步的探索研究.

## 5 参考文献

- 1 Tzivion G, Gupta VS, Kaplun L, Balan V. 14-3-3 proteins as potential oncogenes. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 203-213 [PMID: 16725345 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.004]
- 2 Aitken A. 14-3-3 proteins: a historic overview. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 162-172 [PMID: 16678438 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.005]
- 3 Li X, Wang QJ, Pan N, Lee S, Zhao Y, Chait BT, Yue Z. Phosphorylation-dependent 14-3-3 binding to LRRK2 is impaired by common mutations of familial Parkinson's disease. *PLoS One* 2011; 6: e17153 [PMID: 21390248 DOI: 10.1371/journal.pone.0017153]
- 4 Nichols RJ, Dzamko N, Morrice NA, Campbell DG, Deak M, Ordureau A, Macartney T, Tong Y, Shen J, Prescott AR, Alessi DR. 14-3-3 binding to LRRK2 is disrupted by multiple Parkinson's disease-associated mutations and regulates cytoplasmic localization. *Biochem J* 2010; 430: 393-404 [PMID: 20642453 DOI: 10.1042/BJ20100483]
- 5 Kilani RT, Maksymowych WP, Aitken A, Boire G, St-Pierre Y, Li Y, Ghahary A. Detection of high levels of 2 specific isoforms of 14-3-3 proteins in synovial fluid from patients with joint inflammation. *J Rheumatol* 2007; 34: 1650-1657 [PMID: 17611984]
- 6 Neal CL, Yu D. 14-3-3 $\zeta$  as a prognostic marker and therapeutic target for cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14: 1343-1354 [PMID: 21058923 DOI: 10.1517/14728222.2010.531011]
- 7 Lamba S, Ravichandran V, Major EO. Glial cell type-specific subcellular localization of 14-3-3 zeta: an implication for JCV tropism. *Glia* 2009; 57: 971-977 [PMID: 19062179 DOI: 10.1002/glia.20821]
- 8 Kelly MN, Johnston DA, Peel BA, Morgan TW, Palmer GE, Sturtevant JE. Bmh1p (14-3-3) mediates pathways associated with virulence in *Candida albicans*. *Microbiology* 2009; 155: 1536-1546 [PMID: 19372164 DOI: 10.1099/mic.0.027532-0]
- 9 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. *Semin Cancer Biol* 2006; 16: 173-182 [PMID: 16678437 DOI: 10.1016/j.semcancer.2006.03.007]
- 10 Shen YH, Godlewski J, Bronisz A, Zhu J, Comb MJ, Avruch J, Tzivion G. Significance of 14-3-3 self-dimerization for phosphorylation-dependent target binding. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 4721-4733 [PMID: 14551260 DOI: 10.1091/mbc.E02-12-0821]
- 11 Tzivion G, Luo Z, Avruch J. A dimeric 14-3-3 protein is an essential cofactor for Raf kinase activity. *Nature* 1998; 394: 88-92 [PMID: 9665134 DOI: 10.1038/27938]
- 12 Halbach T, Scheer N, Werr W. Transcriptional activation by the PHD finger is inhibited through an adjacent leucine zipper that binds 14-3-3 proteins. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 3542-3550 [PMID: 10982874 DOI: 10.1093/nar/28.18.3542]
- 13 Ritt DA, Monson DM, Specht SI, Morrison DK. Impact of feedback phosphorylation and Raf heterodimerization on normal and mutant B-Raf signaling. *Mol Cell Biol* 2010; 30: 806-819 [PMID: 19933846 DOI: 10.1128/MCB.00569-09]
- 14 Datta SR, Katsov A, Hu L, Petros A, Fesik SW, Yaffe MB, Greenberg ME. 14-3-3 proteins and survival kinases cooperate to inactivate BAD by BH3 domain phosphorylation. *Mol Cell* 2000; 6: 41-51 [PMID: 10949026 DOI: 10.1016/S1097-2765(05)00012-2]
- 15 Patel MP, Masood A, Patel PS, Chanan-Khan AA. Targeting the Bcl-2. *Curr Opin Oncol* 2009; 21: 516-523 [PMID: 19730103 DOI: 10.1097/CCO.0b013e328331a7a4]
- 16 Tzivion G, Avruch J. 14-3-3 proteins: active cofactors in cellular regulation by serine/threonine phosphorylation. *J Biol Chem* 2002; 277: 3061-3064 [PMID: 11709560 DOI: 10.1074/jbc.R100059200]
- 17 Lin HK, Wang G, Chen Z, Teruya-Feldstein J, Liu Y, Chan CH, Yang WL, Erdjument-Bromage H, Nakayama KI, Nimer S, Tempst P, Pandolfi PP. Phosphorylation-dependent regulation of cytosolic localization and oncogenic function of Skp2 by Akt/PKB. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 420-432 [PMID: 19270694 DOI: 10.1038/ncb1849]
- 18 Neal CL, Xu J, Li P, Mori S, Yang J, Neal NN, Zhou X, Wyszomierski SL, Yu D. Overexpression of 14-3-3 $\zeta$  in cancer cells activates PI3K via binding the p85 regulatory subunit. *Oncogene* 2012; 31: 897-906 [PMID: 21743495 DOI: 10.1038/onc.2011.284]
- 19 Tian Q, Feetham MC, Tao WA, He XC, Li L, Aebersold R, Hood L. Proteomic analysis identifies that 14-3-3zeta interacts with beta-catenin and facilitates its activation by Akt. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 15370-15375 [PMID: 15492215 DOI: 10.1073/pnas.0406499101]
- 20 Luo J, Feng J, Lu J, Wang Y, Tang X, Xie F, Li W. Aberrant methylation profile of 14-3-3 sigma and its reduced transcription/expression levels in Chinese sporadic female breast carcinogenesis. *Med Oncol* 2010; 27: 791-797 [PMID: 19685192 DOI: 10.1007/s12032-009-9287-8]
- 21 Zurita M, Lara PC, del Moral R, Torres B, Linares-Fernández JL, Arrabal SR, Martínez-Galán J, Oliver FJ, Ruiz de Almodóvar JM. Hypermethylated 14-3-3-sigma and ESR1 gene promoters in serum as candidate biomarkers for the diagnosis and treatment efficacy of breast cancer metastasis. *BMC Cancer* 2010; 10: 217 [PMID: 20487521 DOI: 10.1186/1471-2407-10-217]
- 22 Neal CL, Yao J, Yang W, Zhou X, Nguyen NT, Lu J, Danes CG, Guo H, Lan KH, Ensor J, Hittelman W, Hung MC, Yu D. 14-3-3zeta overexpression defines high risk for breast cancer recurrence and promotes cancer cell survival. *Cancer Res* 2009; 69: 3425-3432 [PMID: 19318578 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2765]
- 23 Lin M, Morrison CD, Jones S, Mohamed N, Bacher J, Plass C. Copy number gain and oncogenic



- activity of YWHAZ/14-3-3zeta in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2009; 125: 603-611 [PMID: 19405126 DOI: 10.1002/ijc.24346]
- 24 Ambros V. MicroRNA pathways in flies and worms: growth, death, fat, stress, and timing. *Cell* 2003; 113: 673-676 [PMID: 12809598 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00428-8]
  - 25 Leivonen SK, Rokka A, Ostling P, Kohonen P, Corthals GL, Kallioniemi O, Perälä M. Identification of miR-193b targets in breast cancer cells and systems biological analysis of their functional impact. *Mol Cell Proteomics* 2011; 10: M110.005322 [PMID: 21512034 DOI: 10.1074/mcp.M110.005322]
  - 26 Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, Tanigawa M, Nguyen LT, Uchida T, Hijiya N, Matsuura K, Fujioka T, Seto M, Moriyama M. MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta. *Cancer Res* 2010; 70: 2339-2349 [PMID: 20215506 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2777]
  - 27 Patrick DM, Zhang CC, Tao Y, Yao H, Qi X, Schwartz RJ, Jun-Shen Huang L, Olson EN. Defective erythroid differentiation in miR-451 mutant mice mediated by 14-3-3zeta. *Genes Dev* 2010; 24: 1614-1619 [PMID: 20679397 DOI: 10.1101/gad.1942810]
  - 28 Yu D, dos Santos CO, Zhao G, Jiang J, Amigo JD, Khandros E, Dore LC, Yao Y, D'Souza J, Zhang Z, Ghaffari S, Choi J, Friend S, Tong W, Orange JS, Paw BH, Weiss MJ. miR-451 protects against erythroid oxidant stress by repressing 14-3-3zeta. *Genes Dev* 2010; 24: 1620-1633 [PMID: 20679398 DOI: 10.1101/gad.1942110]
  - 29 Choi HH, Gully C, Su CH, Velazquez-Torres G, Chou PC, Tseng C, Zhao R, Phan L, Shaiken T, Chen J, Yeung SC, Lee MH. COP9 signalosome subunit 6 stabilizes COP1, which functions as an E3 ubiquitin ligase for 14-3-3 $\sigma$ . *Oncogene* 2011; 30: 4791-4801 [PMID: 21625211 DOI: 10.1038/onc.2011.192]
  - 30 Urano T, Saito T, Tsukui T, Fujita M, Hosoi T, Muramatsu M, Ouchi Y, Inoue S. Efp targets 14-3-3 sigma for proteolysis and promotes breast tumour growth. *Nature* 2002; 417: 871-875 [PMID: 12075357 DOI: 10.1038/nature00826]
  - 31 Tang Y, Lv P, Sun Z, Han L, Luo B, Zhou W. 14-3-3 $\zeta$  up-regulates hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  in hepatocellular carcinoma via activation of PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signal transduction pathway. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8: 15845-15853 [PMID: 26884855]
  - 32 Tang Y, Liu S, Li N, Guo W, Shi J, Yu H, Zhang L, Wang K, Liu S, Cheng S. 14-3-3 $\zeta$  promotes hepatocellular carcinoma venous metastasis by modulating hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ . *Oncotarget* 2016; 7: 15854-15867 [PMID: 26910835 DOI: 10.18632/oncotarget.7493]
  - 33 Giles N, Forrest A, Gabrielli B. 14-3-3 acts as an intramolecular bridge to regulate cdc25B localization and activity. *J Biol Chem* 2003; 278: 28580-28587 [PMID: 12764136 DOI: 10.1074/jbc.M304027200]
  - 34 Saurin AT, Durgan J, Cameron AJ, Faisal A, Marber MS, Parker PJ. The regulated assembly of a PKCepsilon complex controls the completion of cytokinesis. *Nat Cell Biol* 2008; 10: 891-901 [PMID: 18604201 DOI: 10.1038/ncb1749]
  - 35 Nomura M, Shimizu S, Sugiyama T, Narita M, Ito T, Matsuda H, Tsujimoto Y. 14-3-3 Interacts directly with and negatively regulates pro-apoptotic Bax. *J Biol Chem* 2003; 278: 2058-2065 [PMID: 12426317 DOI: 10.1074/jbc.M207880200]
  - 36 Zhang L, Chen J, Fu H. Suppression of apoptosis signal-regulating kinase 1-induced cell death by 14-3-3 proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8511-8515 [PMID: 10411906 DOI: 10.1073/pnas.96.15.8511]
  - 37 Vincenz C, Dixit VM. 14-3-3 proteins associate with A20 in an isoform-specific manner and function both as chaperone and adapter molecules. *J Biol Chem* 1996; 271: 20029-20034 [PMID: 8702721 DOI: 10.1074/jbc.271.33.20029]
  - 38 Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS, Anderson MJ, Arden KC, Blenis J, Greenberg ME. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999; 96: 857-868 [PMID: 10102273 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80595-4]
  - 39 Rushworth LK, Hindley AD, O'Neill E, Kolch W. Regulation and role of Raf-1/B-Raf heterodimerization. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 2262-2272 [PMID: 16508002 DOI: 10.1128/MCB.26.6.2262-2272.2006]
  - 40 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717 DOI: 10.1016/j.cell.2007.06.009]
  - 41 Aslan JE, You H, Williamson DM, Endig J, Youker RT, Thomas L, Shu H, Du Y, Milewski RL, Brush MH, Possemato A, Sprott K, Fu H, Greis KD, Runckel DN, Vogel A, Thomas G. Akt and 14-3-3 control a PACS-2 homeostatic switch that integrates membrane traffic with TRAIL-induced apoptosis. *Mol Cell* 2009; 34: 497-509 [PMID: 19481529 DOI: 10.1016/j.molcel.2009.04.011]
  - 42 Schlegelmilch K, Mohseni M, Kirak O, Pruszk J, Rodriguez JR, Zhou D, Kreger BT, Vasioukhin V, Avruch J, Brummelkamp TR, Camargo FD. Yap1 acts downstream of  $\alpha$ -catenin to control epidermal proliferation. *Cell* 2011; 144: 782-795 [PMID: 21376238 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.031]
  - 43 Andrianantoandro E, Pollard TD. Mechanism of actin filament turnover by severing and nucleation at different concentrations of ADF/cofilin. *Mol Cell* 2006; 24: 13-23 [PMID: 17018289 DOI: 10.1016/j.molcel.2006.08.006]
  - 44 Huang TY, DerMardirossian C, Bokoch GM. Cofilin phosphatases and regulation of actin dynamics. *Curr Opin Cell Biol* 2006; 18: 26-31 [PMID: 16337782 DOI: 10.1016/j.ceb.2005.11.005]
  - 45 Nagata-Ohashi K, Ohta Y, Goto K, Chiba S, Mori R, Nishita M, Ohashi K, Kousaka K, Iwamatsu A, Niwa R, Uemura T, Mizuno K. A pathway of neuregulin-induced activation of cofilin-phosphatase Slingshot and cofilin in lamellipodia. *J Cell Biol* 2004; 165: 465-471 [PMID: 15159416 DOI: 10.1083/jcb.200401136]
  - 46 Eiseler T, Döppler H, Yan IK, Kitatani K, Mizuno K, Storz P. Protein kinase D1 regulates cofilin-mediated F-actin reorganization and cell motility through slingshot. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 545-556 [PMID: 19329994 DOI: 10.1038/ncb1861]

- 47 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890 [PMID: 19945376 DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007]
- 48 Hou Z, Peng H, White DE, Wang P, Lieberman PM, Halazonetis T, Rauscher FJ. 14-3-3 binding sites in the snail protein are essential for snail-mediated transcriptional repression and epithelial-mesenchymal differentiation. *Cancer Res* 2010; 70: 4385-4393 [PMID: 20501852 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0070]
- 49 Lu J, Guo H, Treekitkarnmongkol W, Li P, Zhang J, Shi B, Ling C, Zhou X, Chen T, Chiao PJ, Feng X, Seewaldt VL, Muller WJ, Sahin A, Hung MC, Yu D. 14-3-3zeta Cooperates with ErbB2 to promote ductal carcinoma in situ progression to invasive breast cancer by inducing epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Cell* 2009; 16: 195-207 [PMID: 19732720 DOI: 10.1016/j.ccr.2009.08.010]
- 50 Huber SC, MacKintosh C, Kaiser WM. Metabolic enzymes as targets for 14-3-3 proteins. *Plant Mol Biol* 2002; 50: 1053-1063 [PMID: 12516872 DOI: 10.1023/A:1021284002779]
- 51 Pozuelo Rubio M, Geraghty KM, Wong BH, Wood NT, Campbell DG, Morrice N, MacKintosh C. 14-3-3-affinity purification of over 200 human phosphoproteins reveals new links to regulation of cellular metabolism, proliferation and trafficking. *Biochem J* 2004; 379: 395-408 [PMID: 14744259 DOI: 10.1042/BJ20031797]
- 52 Meek SE, Lane WS, Piwnicka-Worms H. Comprehensive proteomic analysis of interphase and mitotic 14-3-3-binding proteins. *J Biol Chem* 2004; 279: 32046-32054 [PMID: 15161933 DOI: 10.1074/jbc.M403044200]
- 53 Pozuelo Rubio M, Pegg M, Wong BH, Morrice N, MacKintosh C. 14-3-3s regulate fructose-2,6-bisphosphate levels by binding to PKB-phosphorylated cardiac fructose-2,6-bisphosphate kinase/phosphatase. *EMBO J* 2003; 22: 3514-3523 [PMID: 12853467 DOI: 10.1093/emboj/cdg363]
- 54 Yamauchi T, Nakata H, Fujisawa H. A new activator protein that activates tryptophan 5-monooxygenase and tyrosine 3-monooxygenase in the presence of Ca<sup>2+</sup>-, calmodulin-dependent protein kinase. Purification and characterization. *J Biol Chem* 1981; 256: 5404-5409 [PMID: 6113235]
- 55 Umbricht CB, Eylon E, Gabrielson E, Ferguson A, Marks J, Sukumar S. Hypermethylation of 14-3-3 sigma (stratifin) is an early event in breast cancer. *Oncogene* 2001; 20: 3348-3353 [PMID: 11423985 DOI: 10.1038/sj.onc.1204438]
- 56 Osada H, Tatematsu Y, Yatabe Y, Nakagawa T, Konishi H, Harano T, Tezel E, Takada M, Takahashi T. Frequent and histological type-specific inactivation of 14-3-3sigma in human lung cancers. *Oncogene* 2002; 21: 2418-2424 [PMID: 11948426 DOI: 10.1038/sj.onc.1205303]
- 57 Iwata N, Yamamoto H, Sasaki S, Itoh F, Suzuki H, Kikuchi T, Kaneto H, Iku S, Ozeki I, Karino Y, Satoh T, Toyota J, Satoh M, Endo T, Imai K. Frequent hypermethylation of CpG islands and loss of expression of the 14-3-3 sigma gene in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2000; 19: 5298-5302 [PMID: 11077447 DOI: 10.1038/sj.onc.1203898]
- 58 Mhawech P, Benz A, Cerato C, Greloz V, Assaly M, Desmond JC, Koeffler HP, Lodygin D, Hermeking H, Herrmann F, Schwaller J. Downregulation of 14-3-3sigma in ovary, prostate and endometrial carcinomas is associated with CpG island methylation. *Mod Pathol* 2005; 18: 340-348 [PMID: 15257317 DOI: 10.1038/modpathol.3800240]
- 59 Sato N, Maitra A, Fukushima N, van Heek NT, Matsubayashi H, Iacobuzio-Donahue CA, Rosty C, Goggins M. Frequent hypomethylation of multiple genes overexpressed in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Res* 2003; 63: 4158-4166 [PMID: 12874021]
- 60 Perathoner A, Pirkebner D, Brandacher G, Spizzo G, Stadlmann S, Obrist P, Margreiter R, Amberger A. 14-3-3sigma expression is an independent prognostic parameter for poor survival in colorectal carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3274-3279 [PMID: 15867223 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2207]
- 61 Kuroda Y, Aishima S, Taketomi A, Nishihara Y, Iguchi T, Taguchi K, Maehara Y, Tsuneyoshi M. 14-3-3sigma negatively regulates the cell cycle, and its down-regulation is associated with poor outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hum Pathol* 2007; 38: 1014-1022 [PMID: 17391729 DOI: 10.1016/j.humpath.2006.12.014]
- 62 Nakamura Y, Oshima K, Naoi Y, Nakayama T, Kim SJ, Shimazu K, Shimomura A, Maruyama N, Tamaki Y, Noguchi S. 14-3-3σ expression is associated with poor pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in human breast cancers. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134: 229-236 [PMID: 22315133 DOI: 10.1007/s10549-012-1976-x]
- 63 Hermeking H, Lengauer C, Polyak K, He TC, Zhang L, Thiagalingam S, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3sigma is a p53-regulated inhibitor of G2/M progression. *Mol Cell* 1997; 1: 3-11 [PMID: 9659898 DOI: 10.1016/S1097-2765(00)80002-7]
- 64 Laronga C, Yang HY, Neal C, Lee MH. Association of the cyclin-dependent kinases and 14-3-3 sigma negatively regulates cell cycle progression. *J Biol Chem* 2000; 275: 23106-23112 [PMID: 10767298 DOI: 10.1074/jbc.M905616199]
- 65 Chan TA, Hermeking H, Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. 14-3-3Sigma is required to prevent mitotic catastrophe after DNA damage. *Nature* 1999; 401: 616-620 [PMID: 10524633 DOI: 10.1038/4418]
- 66 Wilker EW, van Vugt MA, Artim SA, Huang PH, Petersen CP, Reinhardt HC, Feng Y, Sharp PA, Sonenberg N, White FM, Yaffe MB. 14-3-3sigma controls mitotic translation to facilitate cytokinesis. *Nature* 2007; 446: 329-332 [PMID: 17361185 DOI: 10.1038/nature05584]
- 67 Yang H, Zhang Y, Zhao R, Wen YY, Fournier K, Wu HB, Yang HY, Diaz J, Laronga C, Lee MH. Negative cell cycle regulator 14-3-3sigma stabilizes p27 Kip1 by inhibiting the activity of PKB/Akt. *Oncogene* 2006; 25: 4585-4594 [PMID: 16532026 DOI: 10.1038/sj.onc.1209481]
- 68 Yang HY, Wen YY, Chen CH, Lozano G, Lee MH. 14-3-3 sigma positively regulates p53 and suppresses tumor growth. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 7096-7107 [PMID: 14517281 DOI: 10.1128/MCB.23

- .20.7096-7107.2003]
- 69 Dillon RL, Brown ST, Ling C, Shioda T, Muller WJ. An EGR2/CITED1 transcription factor complex and the 14-3-3sigma tumor suppressor are involved in regulating ErbB2 expression in a transgenic-mouse model of human breast cancer. *Mol Cell Biol* 2007; 27: 8648-8657 [PMID: 17938205 DOI: 10.1128/MCB.00866-07]
  - 70 Neupane D, Korc M. 14-3-3sigma Modulates pancreatic cancer cell survival and invasiveness. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 7614-7623 [PMID: 19047086 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1366]
  - 71 Inglés-Esteve J, Morales M, Dalmases A, Garcia-Carbonell R, Jené-Sanz A, López-Bigas N, Iglesias M, Ruiz-Herguido C, Rovira A, Rojo F, Albanell J, Gomis RR, Bigas A, Espinosa L. Inhibition of specific NF- $\kappa$ B activity contributes to the tumor suppressor function of 14-3-3 $\sigma$  in breast cancer. *PLoS One* 2012; 7: e38347 [PMID: 22675457 DOI: 10.1371/journal.pone.0038347]
  - 72 Zheng G, Xiong Y, Yi S, Zhang W, Peng B, Zhang Q, He Z. 14-3-3 $\sigma$  regulation by p53 mediates a chemotherapy response to 5-fluorouracil in MCF-7 breast cancer cells via Akt inactivation. *FEBS Lett* 2012; 586: 163-168 [PMID: 22192357 DOI: 10.1016/j.febslet.2011.11.034]
  - 73 Kim IK, Park SM, Cho HJ, Baek KE, Nam IK, Park SH, Ryu KJ, Ryu J, Choi J, Hong SC, Kim JW, Lee CW, Kang SS, Yoo J. 14-3-3 $\sigma$  attenuates RhoGDI2-induced cisplatin resistance through activation of Erk and p38 in gastric cancer cells. *Oncotarget* 2013; 4: 2045-2056 [PMID: 24185104 DOI: 10.18632/oncotarget.1334]
  - 74 Boudreau A, Tanner K, Wang D, Geyer FC, Reis-Filho JS, Bissell MJ. 14-3-3 $\sigma$  stabilizes a complex of soluble actin and intermediate filament to enable breast tumor invasion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E3937-E3944 [PMID: 24067649 DOI: 10.1073/pnas.1315022110]
  - 75 Hermeking H. The 14-3-3 cancer connection. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 931-943 [PMID: 14737123 DOI: 10.1038/nrc1230]
  - 76 Niemantsverdriet M, Wagner K, Visser M, Backendorf C. Cellular functions of 14-3-3 zeta in apoptosis and cell adhesion emphasize its oncogenic character. *Oncogene* 2008; 27: 1315-1319 [PMID: 17704798 DOI: 10.1038/sj.onc.1210742]
  - 77 Zang L, Palmer Toy D, Hancock WS, Sgroi DC, Karger BL. Proteomic analysis of ductal carcinoma of the breast using laser capture microdissection, LC-MS, and 16O/18O isotopic labeling. *J Proteome Res* 2004; 3: 604-612 [PMID: 15253443 DOI: 10.1021/pr034131l]
  - 78 Li Z, Zhao J, Du Y, Park HR, Sun SY, Bernal-Mizrachi L, Aitken A, Khuri FR, Fu H. Down-regulation of 14-3-3zeta suppresses anchorage-independent growth of lung cancer cells through anoikis activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 162-167 [PMID: 18162532 DOI: 10.1073/pnas.0710905105]
  - 79 Murata T, Takayama K, Urano T, Fujimura T, Ashikari D, Obinata D, Horie-Inoue K, Takahashi S, Ouchi Y, Homma Y, Inoue S. 14-3-3 $\zeta$ , a novel androgen-responsive gene, is upregulated in prostate cancer and promotes prostate cancer cell proliferation and survival. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5617-5627 [PMID: 22904106 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0281]
  - 80 Choi JE, Hur W, Jung CK, Piao LS, Lyoo K, Hong SW, Kim SW, Yoon HY, Yoon SK. Silencing of 14-3-3 $\zeta$  over-expression in hepatocellular carcinoma inhibits tumor growth and enhances chemosensitivity to cis-diammined dichloridoplatinum. *Cancer Lett* 2011; 303: 99-107 [PMID: 21334806 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.01.015]
  - 81 Goc A, Abdalla M, Al-Azayzih A, Somanath PR. Rac1 activation driven by 14-3-3 $\zeta$  dimerization promotes prostate cancer cell-matrix interactions, motility and transendothelial migration. *PLoS One* 2012; 7: e40594 [PMID: 22808202 DOI: 10.1371/journal.pone.0040594]
  - 82 Chen CH, Chuang SM, Yang MF, Liao JW, Yu SL, Chen JJ. A novel function of YWHAZ/ $\beta$ -catenin axis in promoting epithelial-mesenchymal transition and lung cancer metastasis. *Mol Cancer Res* 2012; 10: 1319-1331 [PMID: 22912335 DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0189]
  - 83 Huang XY, Ke AW, Shi GM, Zhang X, Zhang C, Shi YH, Wang XY, Ding ZB, Xiao YS, Yan J, Qiu SJ, Fan J, Zhou J.  $\alpha$ B-crystallin complexes with 14-3-3 $\zeta$  to induce epithelial-mesenchymal transition and resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013; 57: 2235-2247 [PMID: 23316005 DOI: 10.1002/hep.26255]
  - 84 Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, Andrews M, Everington D, Will RG, Knight RS, Green AJ. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1243-1248 [PMID: 20855493 DOI: 10.1136/jnnp.2009.197962]
  - 85 Larska M, Polak MP, Zmudzinski JF, Torres JM. Comparison of mRNA expression levels of selected genes in the brain stem of cattle naturally infected with classical and atypical BSE. *Brain Res* 2010; 1351: 13-22 [PMID: 20654596 DOI: 10.1016/j.brainres.2010.07.035]
  - 86 Cho JW, Kim SY, Park SS, Jeon BS. The G2019S LRRK2 Mutation is Rare in Korean Patients with Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy. *J Clin Neurol* 2009; 5: 29-32 [PMID: 19513331 DOI: 10.3988/jcn.2009.5.1.29]
  - 87 Sato S, Chiba T, Sakata E, Kato K, Mizuno Y, Hattori N, Tanaka K. 14-3-3eta is a novel regulator of parkin ubiquitin ligase. *EMBO J* 2006; 25: 211-221 [PMID: 16096643 DOI: 10.1038/sj.emboj.7600774]
  - 88 Yacoubian TA, Slone SR, Harrington AJ, Hamamichi S, Schieltz JM, Caldwell KA, Caldwell GA, Standaert DG. Differential neuroprotective effects of 14-3-3 proteins in models of Parkinson's disease. *Cell Death Dis* 2010; 1: e2 [PMID: 21152247 DOI: 10.1038/cddis.2009.4]
  - 89 Sadik G, Tanaka T, Kato K, Yamamori H, Nessa BN, Morihara T, Takeda M. Phosphorylation of tau at Ser214 mediates its interaction with 14-3-3 protein: implications for the mechanism of tau aggregation. *J Neurochem* 2009; 108: 33-43 [PMID: 19014373 DOI: 10.1111/j.1471-4159.2008.05716.x]
  - 90 Kim YS, Choi MY, Kim YH, Jeon BT, Lee DH, Roh GS, Kang SS, Kim HJ, Cho GJ, Choi WS.



- Protein kinase Cdelta is associated with 14-3-3 phosphorylation in seizure-induced neuronal death. *Epilepsy Res* 2010; 92: 30-40 [PMID: 20813501 DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2010.08.004]
- 91 Fiorini M, Zanusso G, Benedetti MD, Righetti PG, Monaco S. Cerebrospinal fluid biomarkers in clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Proteomics Clin Appl* 2007; 1: 963-971 [PMID: 21136750 DOI: 10.1002/prca.200700091]
  - 92 Ametzazurra A, Matorras R, García-Velasco JA, Prieto B, Simón L, Martínez A, Nagore D. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 954-965 [PMID: 19095664 DOI: 10.1093/humrep/den450]
  - 93 Wang DY, Ray A, Rodgers K, Ergorul C, Hyman BT, Huang W, Grosskreutz CL. Global gene expression changes in rat retinal ganglion cells in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 4084-4095 [PMID: 20335623 DOI: 10.1167/iov.09-4864]
  - 94 Hutchinson TH, Mahshid Y, Jönsson R, Björklund C, Kenne K. Proteomic analysis of phospholipidosis in citalopram treated U937 cells--support for the cholesterol biosynthesis hypothesis. *Toxicol In Vitro* 2008; 22: 1198-1204 [PMID: 18499393 DOI: 10.1016/j.tiv.2008.03.016]
  - 95 Favier FB, Costes F, Defour A, Bonnefoy R, Lefai E, Baugé S, Peinnequin A, Benoit H, Freyssenet D. Downregulation of Akt/mammalian target of rapamycin pathway in skeletal muscle is associated with increased REDD1 expression in response to chronic hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R1659-R1666 [PMID: 20237300 DOI: 10.1152/ajpregu.00550.2009]
  - 96 Wang B, Yang H, Liu YC, Jelinek T, Zhang L, Ruoslahti E, Fu H. Isolation of high-affinity peptide antagonists of 14-3-3 proteins by phage display. *Biochemistry* 1999; 38: 12499-12504 [PMID: 10493820 DOI: 10.1021/bi991353h]
  - 97 Obsil T, Ghirlando R, Klein DC, Ganguly S, Dyda F. Crystal structure of the 14-3-3zeta: serotonin N-acetyltransferase complex. a role for scaffolding in enzyme regulation. *Cell* 2001; 105: 257-267 [PMID: 11336675 DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00316-6]
  - 98 Yang H, Masters SC, Wang H, Fu H. The proapoptotic protein Bad binds the amphipathic groove of 14-3-3zeta. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1547: 313-319 [PMID: 11410287 DOI: 10.1016/S0167-4838(01)00202-3]
  - 99 Cao W, Yang X, Zhou J, Teng Z, Cao L, Zhang X, Fei Z. Targeting 14-3-3 protein, difopein induces apoptosis of human glioma cells and suppresses tumor growth in mice. *Apoptosis* 2010; 15: 230-241 [PMID: 20033782 DOI: 10.1007/s10495-009-0437-4]
  - 100 Masters SC, Fu H. 14-3-3 proteins mediate an essential anti-apoptotic signal. *J Biol Chem* 2001; 276: 45193-45200 [PMID: 11577088 DOI: 10.1074/jbc.M105971200]
  - 101 Graves PR, Yu L, Schwarz JK, Gales J, Sausville EA, O'Connor PM, Piwnicka-Worms H. The Chk1 protein kinase and the Cdc25C regulatory pathways are targets of the anticancer agent UCN-01. *J Biol Chem* 2000; 275: 5600-5605 [PMID: 10681541 DOI: 10.1074/jbc.275.8.5600]
  - 102 Zhao J, Du Y, Horton JR, Upadhyay AK, Lou B, Bai Y, Zhang X, Du L, Li M, Wang B, Zhang L, Barbieri JT, Khuri FR, Cheng X, Fu H. Discovery and structural characterization of a small molecule 14-3-3 protein-protein interaction inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 16212-16216 [PMID: 21908710 DOI: 10.1073/pnas.1100012108]
  - 103 Oecking C, Eckerskorn C, Weiler EW. The fusicoccin receptor of plants is a member of the 14-3-3 superfamily of eukaryotic regulatory proteins. *FEBS Lett* 1994; 352: 163-166 [PMID: 7925968 DOI: 10.1016/0014-5793(94)00949-X]
  - 104 Ottmann C, Weyand M, Sassa T, Inoue T, Kato N, Wittinghofer A, Oecking C. A structural rationale for selective stabilization of anti-tumor interactions of 14-3-3 proteins by cotylenin A. *J Mol Biol* 2009; 386: 913-919 [PMID: 19244612 DOI: 10.1016/j.jmb.2009.01.005]
  - 105 Ferguson AT, Evron E, Umbricht CB, Pandita TK, Chan TA, Hermeking H, Marks JR, Lambers AR, Futreal PA, Stampfer MR, Sukumar S. High frequency of hypermethylation at the 14-3-3 sigma locus leads to gene silencing in breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6049-6054 [PMID: 10811911 DOI: 10.1073/pnas.100566997]

编辑: 马亚娟 电编: 胡珊





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
8226 Regency Drive, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

