

·综 述·

中间纤维与细胞信号通路的研究进展

陈东妮, 曾 晶, 徐 进

(宁波大学 医学院, 中国浙江 宁波 315211)

摘 要: 中间纤维家族由约 70 个中间纤维蛋白组成, 在真核细胞内组成横跨核膜和胞质的网状骨架. 中间纤维最初仅仅被当做是细胞骨架的一种, 主要起机械支撑作用. 这个观点正发生快速的改变, 因为越来越多的研究发现中间纤维蛋白参与各种主要的细胞信号通路, 如细胞应激、细胞凋亡和 14-3-3 信号通路等.

关键词: 中间纤维; 信号通路; 应激; 细胞凋亡; 14-3-3

中图分类号: Q28

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2011)03-0268-05

Progresses on Intermediate Filaments and Cell Signaling Pathways

CHEN Dong-ni, ZENG Jing, XU Jin

(School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, Zhejiang, China)

Abstract: Intermediate filaments (IFs) are composed of more than 70 different IF proteins, and constitute an extensive cytoskeletal network that extends from the nuclear envelope throughout the cytoplasm of eukaryotic cells. IFs were originally regarded as cytoskeletal structures, the main function of which was mechanical support. The recent view of IFs has changed rapidly for IFs proteins are involved in a wide range of cell signaling pathways, such as stress response, apoptosis and 14-3-3 pathway etc.

Key words: intermediate filament; signaling pathway; stress; apoptosis; 14-3-3

(Life Science Research, 2011, 15(3): 268~272)

中间纤维是细胞骨架三大组成成分之一, 最初由 Holtzer 在 20 世纪 60 年代后期研究肌细胞时发现的一种直径约为 10 nm 的纤维^[1]. 在脊椎动物细胞中, 中间纤维从细胞核延伸到细胞质, 形成一个网状结构, 为线粒体、高尔基体和其他细胞器提供支架作用^[2~4]. 除机械支撑外, 近期的研究发现中间纤维蛋白通过参与细胞应激、细胞凋亡、细胞生长等重要信号转导通路来维持细胞内环境的稳定. 因此, 中间纤维的异常会引起细胞和组织脆性增加及多种疾病的发生^[5]. 由于中间纤维的重要性越来越受到关注, 国际上很多知名的学术刊物都相继发表了中间纤维的研究进展^[6~10]. 本文对近几年中间纤维参与信号转导的研究进展进行综述, 以期对中间纤维有更深入的认识.

1 中间纤维的结构与分类

中间纤维家族一级结构差别较大, 但拥有共同的较为保守的 3 个结构域: 高度保守的 α -螺旋杆状域、可变的 N 端头部和 C 端尾部(如图 1 所示). α -螺旋的杆状区由 310 个氨基酸残基(核纤层蛋白是 352 个氨基酸残基)组成, 可分为 1A、1B、2A、2B 4 个螺旋区域和 L1、L12、L2 3 个链接区. 在卷曲螺旋中包含了很多七肽重复疏水性氨基酸序列, 这有利于中间纤维蛋白形成稳定的螺旋二聚体(42~44 nm). 杆状区的两个末端是 15~20 个氨基酸残基的高度保守序列, 它们在聚合中发挥重要作用, 同时也易突变从而导致疾病发

收稿日期: 2011-02-28; 修回日期: 2011-05-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30901216)

作者简介: 陈东妮(1986-), 女, 安徽凤阳人, 硕士研究生, 主要从事细胞骨架相关毒性机理研究; *通讯作者: 徐进(1979-), 男, 浙江宁波人, 宁波大学副教授, 博士, 博士后, 主要从事细胞信号转导研究, Tel: 0574-87609603, Fax: 0574-87608638, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn.

生^[3]. 中间纤维蛋白的头尾是非螺旋且高度可变的 N 端和 C 端, 头尾的高度灵活可变使得中间纤维表现出了结构的多样性, 同时也是这些蛋白质有特定生理功能的基础^[8]. N 端和 C 端区域是异聚体结构中的重要组分, 同时也是中间纤维蛋白与细胞糖脂和接头蛋白等蛋白相互作用的主要部位^[11].

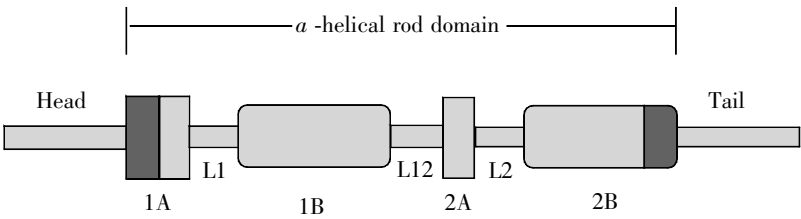


图 1 中间纤维结构示意图
图中 1A 左端和 2B 右端的黑影部分表示杆状区具有高度保守序列两个末端.
Fig.1 Schematic diagram of intermediate filament
The regions indicated by shading are the highly conserved boundaries of rod domain.

表 1 中间纤维蛋白分类
Table 1 The classification of intermediate filament

Subtype	Protein	Tissue distribution
Type I	Acidic keratins	K8-K28 epithelia; K31-K40 hair and nail
Type II	Basic keratins	K1-K8, K71-K74 epithelia; K81-K86 hair
Type III	Vimentin	Mesenchymal cells
	Desmin	Muscle cells
	Peripherin	Diverse neuronal cells
	GFAP	Stellate liver cells
	NF-L,-M,-H	Neurons
Type IV	Nestin	Neuroepithelial stem cells; muscle cells
	Synemin	Muscle cells
	Syncoilin	Muscle cells
	α -internexin	Neurons
Type V	Lamin A/C	All cell types
	Lamin B1/2	All cell types
Type VI	Filensin	lens
	Phakinin	lens

中间纤维蛋白是由约 70 个基因编码的, 其中 3 个基因编码细胞核的核纤层蛋白, 其余编码胞质蛋白^[12]. 不同来源的细胞有着不同类型的中间纤维蛋白, 如上皮细胞主要含角蛋白(keratin); 肌细胞含结蛋白(desmin); 间充质细胞含波形蛋白(vimentin); 神经元含神经微丝(neurofilament)^[13]. 此外, 有些细胞可能在发育的不同阶段表达不同的中间纤维蛋白, 如肌细胞早期发育阶段可检测到 vimentin 高表达, 而终末期分化的肌细胞中则没有^[14]. 正因如此, 无法根据细胞特异性来对中间纤维蛋白进行分类, 只能按照 α -螺旋杆状域氨基酸序列的不同, 将其分为 6 种类型(表 1). I 型是酸性角蛋白, II 型是中性角蛋白, 至少要 1 种 I 型角蛋白和 1 种 II 型角蛋白组成异

二聚体的角蛋白中间纤维. III 型中间纤维蛋白包括 vimentin 和 desmin, 主要形成同二聚体的中间纤维^[15]. IV 型中间纤维蛋白包括神经微丝、nestin、synemin 等. I~IV 型蛋白位于细胞质中; V 型核纤层蛋白位于细胞核中, 是核膜和核质的重要组成部分^[4]. VI 型蛋白则位于晶状体^[16]. 中间纤维家族一般是一个基因编码一个蛋白质, 但也存在一些 mRNA 经剪切加工后翻译多种蛋白质的情况, 如 lamin A/C、GFAP、peripherin 和 synemin 等^[3].

2 中间纤维与应激

中间纤维蛋白具有应激蛋白的功能, 当应激反应发生时, 中间纤维蛋白的表达显著上调, 转录后修饰及与 IFAP 的相互作用也发生改变, 从

而导致中间纤维溶解性的变化(解聚或聚合)^[9]. K8/18 通过磷酸化改变参与多种细胞应激反应,尤其是生长因子和环境应激^[17]. 小鼠实验证实, K18 在毒物应激时通过磷酸化对细胞起保护作用. 而 K18 *Ser52Ala* 突变时, 该氨基酸残基磷酸化水平显著下降, 无法应对毒物的应激反应, 最终引起肝脏损伤^[6]. 这种角蛋白磷酸化保护作用的另一个范例是 K8 *Gly61Cys* (G61C) 突变. 转基因小鼠中该突变的过度表达比野生型小鼠更容易导致细胞凋亡和肝脏损伤^[18]. K8 G61C 突变能抑制 Ser73 位置的磷酸化, 而该位置正是 p38、JNK 和 p42 等应激活化蛋白激酶的结合位点^[18]. 与 K8 Ser73 磷酸化模序相似的氨基酸序列在其他的 II 型角蛋白 (K4、K5、K6 等) 中也存在, 并且在应激反应中也能磷酸化^[19]. 因此, 在应激反应中, 角蛋白如同“海绵”一样吸收蛋白激酶的活性而使组织免受损伤^[6]. K8/18 能与应激相关的伴侣分子 (如 HSP70、GRP78、MRJ) 等结合, 进而调控中间纤维的组成和聚集, 以此保护肝细胞免受代谢性应激损伤^[20].

此外, vimentin、desmin、peripherin、GFAP、phakinin、filensin 等中间纤维蛋白能与热休克蛋白家族的 HSP27、 $\alpha\beta$ -crystallin 等作用以应对各种应激^[20]. 各种中间纤维与 HSP 的结合具有选择性, 如 K8、K18 分别与 MRJ 和 HSP70 结合^[21, 22], GFAP 和 vimentin 可与 HSP27 或 $\alpha\beta$ -crystallin 结合^[23]. 在热应激的条件下这种结合会显著增加^[22, 24], 如晶状体暴露于热应激环境中可导致 $\alpha\beta$ -crystallin 和中间纤维的结合增加^[25]. 显微注射 MRJ 抗体可导致 K8/18 纤维解聚, 提示中间纤维和 HSP 的相互作用有利于中间纤维的正常组装^[21], 但这种结合参与应激的作用机制还不清楚. 同时, 在非应激条件下这种相互作用也处于一个较高的水平, 因而提示中间纤维和 HSP 的相互结合可能还存在其他的功能, 尚待进一步研究^[9].

在氧化应激时, 角蛋白表现出抗氧化特性^[26]. 用基因芯片法筛选 K18 *Arg89Cys* (R89C) 突变小鼠的转录水平, 发生改变的绝大多数是氧化代谢基因和氧化还原信号通路相关的基因, 如细胞色素 P450、谷胱甘肽硫转移酶、S-腺苷高半胱氨酸水解酶、半胱氨酸亚磺酸脱羧酶等. 与野生型小鼠相比, K18 R89C 转基因小鼠肝脏的细胞色素 P450 的水平要升高 3.9 倍, 脂质过氧化物 (丙二醛) 也升高了 1.5 倍. K18 在氧化应激中的细胞保护作用机理尚不清楚, 可能与其参与的多个信号

转导通路有关^[27]. 内皮细胞在缺氧诱导的应激反应时, vimentin 的磷酸化水平显著上升, 并与 HSP27 相互作用, 使 vimentin 蛋白可溶性降低, 形成更广泛的网络结构, 以此增强内皮细胞间的粘附能力及屏障功能, 保护细胞免受应激损伤^[28].

3 中间纤维与细胞凋亡

中间纤维对细胞的保护除了它们的机械作用和消除应激外, 也来自于中间纤维蛋白参与细胞凋亡信号通路. 如 nestin 能与 Cdk5 形成支架, 进而维持胞浆内 Cdk5/p53 复合体稳定, 增加胞内 p53 稳定性, 减少 p25 的产生, 抑制细胞凋亡的发生. 同时 P25 的产生可介导 cdk5 在细胞核中的定位, 这也是 cdk5 的细胞毒性的基础. 当氧化损伤诱导细胞凋亡时, nestin 被下调表达, Cdk5 的活性随之增加, 促进细胞凋亡^[29]. 与之相似, 序列比对分析发现, K8 和 K18 具有与 JNK 底物相类似的 JNK 停泊位点, 因此 k8 可直接或通过 K18 聚合间接的与 JNK 相互作用, 当细胞凋亡的死亡受体通路激活时, K8 在 ser-73 位置上被 JNK 磷酸化^[30], 并减少 c-jun 等转录生长因子被泛素化^[31]. 中间纤维还可以通过运输信号分子来保护细胞. 例如, 当神经细胞损伤时, ERK1 和 ERK2 被磷酸化, 伴随着 vimentin 表达增加, 可溶性的 vimentin 亚基与磷酸化的 ERK1/2 相结合, vimentin 通过与轴浆中输入蛋白 β 直接结合将 vimentin-ERK1/2 复合体从轴突损伤位置运送到神经细胞体内, 以此避免细胞死亡的发生^[32].

K8/18 通过 Fas/TNF 受体途径来调控细胞凋亡. 如果 K8/18 缺失, 上皮细胞用 TNF/放线菌酮诱导时, 细胞凋亡增强 100 倍^[33]. K18 可以阻止 TRADD (TNF Receptor-Associated Death Domain) 与 TNF 受体结合, 抑制死亡诱导信号复合物 (death-inducing signaling complex, DISC) 的形成, 从而调控 TNF 诱导的细胞凋亡^[33~35]. K8 可以降低 Fas 受体与细胞表面的结合, 以此保护细胞免受 Fas 介导的细胞凋亡^[35]. 此外, 肝细胞和乳腺细胞中, K8 缺失会下调 c-FLIP (Fas-associated death domain-like IL-1-converting enzyme-like inhibitory protein) 的表达^[36]. c-FLIP 可以阻止 caspase-8 聚集到 Fas 受体, 所以 K8 的正常表达可以使细胞降低对 Fas 介导细胞凋亡的敏感性. K17 参与的 TNF- α 信号通路中, 也存在类似的对 DISC 的调

控^[37].

大部分 I 型角蛋白的杆状域存在 caspase-6 (或 caspase-3) 的剪切序列, 而 II 型角蛋白则不会被 caspase 降解^[38]. K18 在 C 端还存在另一个 caspase-9 剪切的位点. K18 称为 caspase 底物的机理可能与 DEDD (death effector domain containing DNA binding protein) 有关. DEDD 虽然主要存在于胞质中, 但具有核定位信号和 DNA 结合功能. 在 HeLa、MCF-7 和 A549 等细胞系中, 胞质 DEDD 以双泛素化形式存在, 并与 K18、procaspase-3 和 procaspase-9 联系在一起. 当细胞凋亡发生时, DEDD 的空间构象发生改变, 与 K18 和 procaspase-9 形成丝状结构. DEDD 介导的 procaspase-9 在角蛋白支架上的聚集, 会导致其浓度增加, 并发生寡聚化和自身活化. 激活的 caspase-9 作用于 K18 及下游 caspase 成员, 最终导致角蛋白网络的崩解^[39, 40]. 其他类型的中间纤维蛋白, 如 vimentin、desmin 和 lamin 也是 caspase 的底物, 剪切后的片段会促进凋亡的级联反应^[20].

4 中间纤维与 14-3-3 信号通路

14-3-3 家族是一类高度保守且高丰度的胞质蛋白, 通过与其他信号分子磷酸化依赖的相互作用而调控胞内主要的信号转导通路^[41]. 中间纤维蛋白具有调控 14-3-3 的作用, 细胞实验发现在有丝分裂期, K18 ser33 选择性磷酸化能促进 K18 与 14-3-3 ξ 的相互作用, 并促进 K18 从胞浆向细胞核转移, 改变 K18 在胞内的分布^[42]. K8 缺失时, 无法形成 K8/18 异二聚体中间纤维, 从而改变 14-3-3 ξ 的分布, 使之聚集于细胞核内, 最终导致细胞周期在 S/G2 期阻滞^[43]. K18 与 14-3-3 的相互作用, 可以抑制 14-3-3 与磷酸化 cdc25 的结合, 而 cdc25 的主要功能是清除细胞周期依赖蛋白激酶上的抑制性磷酸残基, 若 cdc25 与 14-3-3 结合则抑制 cdc25 与特定的细胞周期依赖蛋白激酶相互作用, 最终导致细胞周期阻滞^[43].

与 K18 相似, K17 能与 14-3-3 σ 相互作用. 当细胞复层上皮受损时, K17 就快速表达, 并与 14-3-3 σ 结合. K17 与 14-3-3 σ 的交互作用能调控 Akt/mTOR 信号通路, 以增加蛋白合成以及细胞、组织的生长^[7]. 当小鼠皮肤角化细胞缺乏 K17 时, 角化细胞的形态比正常情况下小, 且伤口愈合慢. 这种缺陷主要是 K17 缺乏时, 14-3-3 σ 无法在胞质内聚集, 并激活 mTOR 信号通路^[7].

5 展望

中间纤维蛋白家族成员众多, 广泛分布于人体的各个组织脏器. 它们不仅仅起支架作用, 大量维持细胞稳态和正常功能的酶、分子马达、膜受体、接头蛋白等都能直接与中间纤维发生作用, 并影响胞内的主要信号转导通路^[20]. 越来越多的研究揭示中间纤维蛋白如何参与磷酸化及相关的信号通路, 除本文中已经介绍的 ERK、cdc5、cdc25 等, 这类蛋白还能与许多激酶相互作用, 如 PKC、PKA、JNK、CaMK II、Akt、Rho、Raf-1^[44], 也包括 PP2A 和 PP1C 两个磷酸酶^[45, 46]. 因此, 有不少学者将中间纤维称为“信号平台”, 并认为这个平台的范围及作用机理将是细胞生物学的重点之一^[3, 6]. 鉴定与中间纤维蛋白结合的信号分子依旧是此项研究的核心, 因为这将有助于我们了解哪些信号通路可能依赖这个“信号平台”产生作用.

此外, 已知的中间纤维功能几乎都来自于转基因小鼠模型, 而其他的模式生物或许能提供更多的信息. 例如, 线虫有许多中间纤维基因, 部分基因还与胚胎发育后期的线虫生存直接相关. 而这些中间纤维基因在决定线虫生死命运中的作用机理却仍不清晰^[47]. 斑马鱼基因组中有与哺乳动物相类似的中间纤维家族基因, 非常适合用定点突变法来鉴定某个中间纤维基因的作用及表型筛选^[48]. 此外, 这两种模式生物还非常适合实时活体成像, 能更好地研究中间纤维动态变化及作用机理^[3]. 因此, 在今后的研究中像线虫、斑马鱼等模式生物的应用将会有助于我们更好地了解中间纤维.

参考文献 (References):

- [1] ISHIKAWA H, BISCHOFF R, HOLTZER H. Mitosis and intermediate-sized filaments in developing skeletal muscle [J]. *The Journal of Cell Biology*, 1968, 38(3): 538-555.
- [2] HERRMANN H, BAR H, KREPLAK L, *et al.* Intermediate filaments: from cell architecture to nanomechanics [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8(7): 562-573.
- [3] KIM S, COULOMBE P A. Intermediate filament scaffolds fulfill mechanical, organizational, and signaling functions in the cytoplasm [J]. *Genes & Development*, 2007, 21 (13): 1581-1597.
- [4] QIN Z, BUEHLER M J, KREPLAK L. A multi-scale approach to understand the mechanobiology of intermediate filaments [J]. *Journal of Biomechanics*, 2010, 43(1): 15-22.
- [5] OMARY M B. "IF-pathies": a broad spectrum of intermediate filament-associated diseases [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(7): 1756-1762.
- [6] PALLARI H M, ERIKSSON J E. Intermediate filaments as signaling platforms [J]. *Science*, 2006, 2006(366): 53-58.
- [7] KIM S, WONG P, COULOMBE P A. A keratin cytoskeletal

- protein regulates protein synthesis and epithelial cell growth[J]. *Nature*, 2006, 441(7091): 362-365.
- [8] COULOMBE P A, WONG P. Cytoplasmic intermediate filaments revealed as dynamic and multipurpose scaffolds [J]. *Nature Cell Biology*, 2004, 6(8): 699-706.
 - [9] TOIVOLA D M, STRNAD P, HABTEZION A, *et al.* Intermediate filaments take the heat as stress proteins[J]. *Trends in Cell Biology*, 2010, 20(2): 79-91.
 - [10] OSHIMA R G. Intermediate filaments: a historical perspective[J]. *Experimental Cell Research*, 2007, 313(10): 1981-1994.
 - [11] HERRMANN H, STRELKOV S V, BURKHARD P, *et al.* Intermediate filaments: primary determinants of cell architecture and plasticity[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(7): 1772-1783.
 - [12] HESSE M, MAGIN T M, WEBER K. Genes for intermediate filament proteins and the draft sequence of the human genome: novel keratin genes and a surprisingly high number of pseudogenes related to keratin genes 8 and 18[J]. *Journal of Cell Science*, 2001, 114(14): 2569-2575.
 - [13] ERIKSSON J E, DECHAT T, GRIN B, *et al.* Introducing intermediate filaments: from discovery to disease[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(7): 1763-1771.
 - [14] GRANGER B L, LAZARIDES E. Desmin and vimentin coexist at the periphery of the myofibril Z disc[J]. *Cell*, 1979, 18(4): 1053-1063.
 - [15] SCHOPFERER M, BAR H, HOCHSTEIN B, *et al.* Desmin and vimentin intermediate filament networks: their viscoelastic properties investigated by mechanical rheometry[J]. *Journal of Molecular Biology*, 2009, 388(1): 133-143.
 - [16] SONG S, LANDSBURY A, DAHM R, *et al.* Functions of the intermediate filament cytoskeleton in the eye lens [J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2009, 119(7): 1837-1848.
 - [17] DUAN S, YAO Z, ZHU Y, *et al.* The Pirh2-keratin 8/18 interaction modulates the cellular distribution of mitochondria and UV-induced apoptosis[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2009, 16(6): 826-837.
 - [18] KU N O, OMARY M B. A disease-and phosphorylation-related nonmechanical function for keratin 8 [J]. *The Journal of Cell Biology*, 2006, 174(1): 115-125.
 - [19] TOIVOLA D M, ZHOU Q, ENGLISH L S, *et al.* Type II keratins are phosphorylated on a unique motif during stress and mitosis in tissues and cultured cells [J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2002, 13(6): 1857-1870.
 - [20] GREEN K J, BOHRINGER M, GOCKEN T, *et al.* Intermediate filament associated proteins[J]. *Advances in Protein Chemistry*, 2005, 70: 143-202.
 - [21] IZAWA I, NISHIZAWA M, OHTAKARA K, *et al.* Identification of Mrj, a Dna/Hsp40 family protein, as a keratin 8/18 filament regulatory protein[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2000, 275(44): 34521-34527.
 - [22] LIAO J, LOWTHERT L A, GHORI N, *et al.* The 70-kDa heat shock proteins associate with glandular intermediate filaments in an ATP-dependent manner[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270(2): 915-922.
 - [23] PERNG M D, CAIRNS L, VAN DEN I P, *et al.* Intermediate filament interactions can be altered by HSP27 and alphaB-crystallin[J]. *Journal of Cell Science*, 1999, 112(13): 2099-2112.
 - [24] DJABALI K, DE NECHAUD B, LANDON F, *et al.* AlphaB-crystallin interacts with intermediate filaments in response to stress[J]. *Journal of Cell Science*, 1997, 110(21): 2759-2769.
 - [25] MUCHOWSKI P J, VALDEZ M M, CLARK J I. AlphaB-crystallin selectively targets intermediate filament proteins during thermal stress[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 1999, 40(5): 951-958.
 - [26] STRNAD P, STUMPTNER C, ZATLOUKAL K, *et al.* Intermediate filament cytoskeleton of the liver in health and disease[J]. *Histochemistry and Cell Biology*, 2008, 129(6): 735-749.
 - [27] ZHOU Q, JI X, CHEN L, *et al.* Keratin mutation primes mouse liver to oxidative injury[J]. *Hepatology*, 2005, 41(3): 517-525.
 - [28] LIU T, GUEVARA O E, WARBURTON R R, *et al.* Regulation of vimentin intermediate filaments in endothelial cells by hypoxia[J]. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 2010, 299(2): C363-373.
 - [29] SAHLGREN C M, PALLARI H M, HE T, *et al.* A nestin scaffold links Cdk5/p35 signaling to oxidant-induced cell death[J]. *The EMBO Journal*, 2006, 25(20): 4808-4819.
 - [30] HE T, STEPULAK A, HOLMSTROM T H, *et al.* The intermediate filament protein keratin 8 is a novel cytoplasmic substrate for c-Jun N-terminal kinase[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2002, 277(13): 10767-10774.
 - [31] KU N O, OMARY M B. Keratins turn over by ubiquitination in a phosphorylation-modulated fashion[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2000, 149(3): 547-552.
 - [32] PERLSON E, HANZ S, BEN-YAAKOV K, *et al.* Vimentin-independent spatial translocation of an activated MAP kinase in injured nerve[J]. *Neuron*, 2005, 45(5): 715-726.
 - [33] CAULIN C, WARE C F, MAGIN T M, *et al.* Keratin-dependent, epithelial resistance to tumor necrosis factor-induced apoptosis[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2000, 149(1): 17-22.
 - [34] INADA H, IZAWA I, NISHIZAWA M, *et al.* Keratin attenuates tumor necrosis factor-induced cytotoxicity through association with TRADD[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2001, 155(3): 415-426.
 - [35] GILBERT S, LORANGER A, DAIGLE N, *et al.* Simple epithelium keratins 8 and 18 provide resistance to Fas-mediated apoptosis. The protection occurs through a receptortargeting modulation[J]. *The Journal of Cell Biology*, 2001, 154(4): 763-773.
 - [36] GILBERT S, LORANGER A, MARCEAU N. Keratins modulate c-Flip/extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 anti-apoptotic signaling in simple epithelial cells[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2004, 24(16): 7072-7081.
 - [37] TONG X, COULOMBE P A. Keratin 17 modulates hair follicle cycling in a TNFalpha-dependent fashion[J]. *Genes & Development*, 2006, 20(10): 1353-1364.
 - [38] KU N O, LIAO J, OMARY M B. Apoptosis generates stable fragments of human type I keratins[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272(52): 33197-33203.
 - [39] NDOZANGUE-TOURIGUINE O, HAMELIN J, BREARD J. Cytoskeleton and apoptosis[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2008, 76(1): 11-18.
 - [40] DINSDALE D, LEE J C, DEWSON G, *et al.* Intermediate filaments control the intracellular distribution of caspases during apoptosis[J]. *The American Journal of Pathology*, 2004, 164(2): 395-407.
 - [41] TZIVION G, GUPTA V S, KAPLUN L, *et al.* 14-3-3 proteins as potential oncogenes[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2006, 16(3): 203-213.
 - [42] KU N O, LIAO J, OMARY M B. Phosphorylation of human keratin 18 serine 33 regulates binding to 14-3-3 proteins[J]. *The EMBO Journal*, 1998, 17(7): 1892-1906.
 - [43] TOIVOLA D M, NIEMINEN M I, HESSE M, *et al.* Disturbances in hepatic cell-cycle regulation in mice with assembly-deficient keratins 8/18[J]. *Hepatology*, 2001, 34(6): 1174-1183.
 - [44] IZAWA I, INAGAKI M. Regulatory mechanisms and functions of intermediate filaments: a study using site- and phosphorylation state-specific antibodies[J]. *Cancer Science*, 2006, 97(3): 167-174.
 - [45] DIAS E, MATOS P, PEREIRA P, *et al.* Microcystin-LR activates the ERK1/2 kinases and stimulates the proliferation of the monkey kidney-derived cell line Vero-E6[J]. *Toxicol in Vitro*, 2010, 24(6): 1689-1695.
 - [46] OGURI T, INOKO A, SHIMA H, *et al.* Vimentin-Ser82 as a memory phosphorylation site in astrocytes [J]. *Genes to Cells: Devoted to Molecular & Cellular Mechanisms*, 2006, 11(5): 531-540.
 - [47] KARABINOS A, SCHUNEMANN J, WEBER K. Most genes encoding cytoplasmic intermediate filament (IF) proteins of the nematode *Caenorhabditis elegans* are required in late embryogenesis[J]. *European Journal of Cell Biology*, 2004, 83(9): 457-468.
 - [48] GEISLER R, RAUCH G J, GEIGER-RUDOLPH S, *et al.* Large-scale mapping of mutations affecting zebrafish development[J]. *BMC Genomics*, 2007, 8(1): 11-19.