

# 人细胞角蛋白 Keratin 14 的生物信息学分析

周 蒙, 董秋萍, 张连民, 李 伟, 付 欣, 许世磊\*

(天津医科大学肿瘤医院 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室, 中国天津 300060)

**摘 要:** 人细胞角蛋白 Keratin 14 是 I 型中间丝蛋白家族的亚群, 参与形成上皮细胞的细胞骨架。利用生物信息学分析 Keratin 14 基因的启动子区、CpG 岛及其所编码的蛋白质的理化性质、结构特点和功能特征。结果表明, Keratin 14 基因存在两个启动子区, 启动子区不存在 CpG 岛; Keratin 14 全长 472 个氨基酸, 其等电点为 5.09, 是一个无跨膜结构的亲水性蛋白质; 角蛋白 Keratin 14 二级结构具 7 个  $\alpha$  螺旋和 5 个  $\beta$  折叠, 预测三级结构的拉曼图分析显示其结构稳定; 与 Keratin 14 相互作用的蛋白质主要是角蛋白, 而且 Keratin 14 还参与细胞的生长和分裂, 有促进细胞分化的作用; 此外, Keratin 14 的氨基酸序列在哺乳动物间的同源性较高。上述对角蛋白 Keratin 14 的表达、结构和功能的预测可以为研究其在生命过程中的作用提供重要的信息。

**关键词:** 角蛋白 Keratin 14; 上皮细胞; 细胞骨架; 肿瘤; 生物信息学

中图分类号: Q811.4

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2017)03-0213-07

## Bioinformatic Analysis of Human Keratin 14 Gene and Protein

ZHOU Meng, DONG Qiu-ping, ZHANG Lian-min, LI Wei, FU Xin, XU Shi-lei\*

(Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China)

**Abstract:** Keratin 14 is a member of the type I intermediate filament protein family, and involves in the formation of epithelial cell cytoskeleton. Here, bioinformatic analysis was performed to analyze the promoter and CpG islands of Keratin 14 gene, as well as the physical and chemical properties, structural and functional characteristics of Keratin 14 protein. The results showed that there are two promoters and no CpG island in the gene. In addition, Keratin 14 protein is composed of 472 amino acids, with isoelectric point of 5.09, and is a hydrophilic protein without a signal peptide and transmembrane domain. Furthermore, seven  $\alpha$ -helices and five  $\beta$ -sheets were predicted in the secondary structure, and the structure was proven to be stable by Ramachandran plot. From the function perspective, Keratin 14 not only interacts with Keratin but also plays an essential role in regulating cell growth and division, prompting cell differentiation. The homologies of the amino acid sequence to those of other mammals are very high. The analysis results provide important messages for further studies on function of Keratin 14 in human life activities.

**Key words:** Keratin 14; epithelial cell; cytoskeleton; cancer; bioinformatics

(Life Science Research, 2017, 21(3): 213~219)

角蛋白是中间丝蛋白家族(也称中间纤维)最大的亚群<sup>[1]</sup>, 由外胚层分化而来, 主要表达于上皮组织中<sup>[2]</sup>, 具有  $\alpha$ -螺旋结构和  $\beta$ -折叠片层两种二

级结构。由于角蛋白中胱氨酸含量较高, 易形成二硫键, 因此理化性质稳定, 在细胞中起到结缔支持和保护的作用<sup>[3, 4]</sup>。不同细胞类型中的上皮组织

收稿日期: 2016-07-28; 修回日期: 2016-10-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81301711)

作者简介: 周蒙(1991-), 男, 山东莱芜人, 硕士研究生, 主要从事细胞生物学研究; \* 通讯作者: 许世磊(1981-), 男, 天津人, 博士, 助理研究员, 主要从事肿瘤细胞生物学研究, Tel: 022-23340123-6009, E-mail: slxu@sibs.ac.cn.

表达不同的角蛋白<sup>[5]</sup>,角蛋白 *CytoKeratin-14* (Keratin, type I cytoskeletal 14), 也简称为 Keratin 14 或 CK14, 主要表达于毛囊基质和复层鳞状上皮基底层角质细胞<sup>[6]</sup>, 能够起到维持细胞形态的作用<sup>[7]</sup>, 并且能帮助细胞抵抗外界的机械应激<sup>[4]</sup>。

*Keratin 14* 基因位于 17 号染色体短臂, 编码产物为 I 型角蛋白。研究发现, 角蛋白 Keratin 14 能与两个 II 型角蛋白 CK5 分子形成复合体<sup>[2,8]</sup>, 它们共同作用, 形成上皮细胞的细胞骨架结构。除了表达于正常的基底细胞, Keratin 14 在肺癌<sup>[9]</sup>、喉癌<sup>[10]</sup>、宫颈鳞癌<sup>[11]</sup>、乳腺癌<sup>[12]</sup>、食道癌<sup>[13]</sup>等恶性肿瘤中均有表达, 并且表达于肿瘤中心的周边部位, 与肿瘤的侵袭性相关<sup>[4]</sup>, 可以作为肿瘤诊断的标志物<sup>[15]</sup>。

目前对于人角蛋白 Keratin 14 在肿瘤中的相关研究已经有了一定的进展, 但其生物信息学的分析暂未见报道。本研究采用生物信息学的方法, 对角蛋白 Keratin 14 的理化性质、亲水性/疏水性、跨膜区、保守结构域、二级结构、三级结构、与其他物种亲缘关系、转录调控因子等进行预测和分析, 为进一步研究 Keratin 14 的功能提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

从 UniProt 网站上获取角蛋白 Keratin 14 不同种属的氨基酸序列: 人(*Homo sapiens*, P02533), 小鼠(*Mus musculus*, Q61781), 大鼠(*Rattus norvegicus*, Q61FV1), 鸡(*Gallus gallus*, Q6PVZ1), 牛(*Bos taurus*, P05785), 猕猴(*Macaca mulatta*, G7NII8)。

### 1.2 方法

利用 Promoter 2.0 启动子预测网站, 得到 *Keratin 14* 基因的启动子位置及评分。使用在线 MethPrimer 软件得到 *Keratin 14* 启动子区 CpG Island 及甲基化水平。利用 UniProt 网站以及 NCBI 相关链接, 得到角蛋白 Keratin 14 各物种的氨基酸序列, 并输出为 FASTA 格式。利用 ProtParam 在线分析网站, 预测人角蛋白 Keratin 14 的理化性质。利用 NCBI 的 Protein Blast 比对 Keratin 14 各物种的同源性, 再利用 Clustal X 2.0 进行多重比对, 而后利用 NJplot 模拟序列系统进化树。蛋白质的跨膜区和疏水性利用 TMHMM 和 ProtScale 在线网站进行预测。利用 Jpred 4.0 推测 Keratin 14 的螺旋和折叠结构。Keratin 14 三级结构的预测和验证由 SWISS-MODEL 和拉曼图分析网站 Structural Analysis and Verification Server 完

成。利用 STRING 在线网站得到与人角蛋白 Keratin 14 相互作用的蛋白质。使用 QIAGEN 在线工具, 对 *Keratin 14* 基因的转录因子进行预测。使用 Gene Ontology Consortium 对人 Keratin 14 进行基因本体论的分析。

## 2 结果与分析

### 2.1 人 *Keratin 14* 基因启动子预测与分析

使用 Promoter 2.0 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/Promoter/>)对人 *Keratin 14* 基因起始密码子上游 3 000 bp 和下游 1 000 bp 总计 4 000 bp 的序列进行启动子预测。通过预测发现人 *Keratin 14* 基因存在两个启动子区, 启动子位置及评分如表 1 所示。

表 1 人 *Keratin 14* 基因启动子预测

Table 1 Promoter prediction of human *Keratin 14*

Promoter	Position/bp	Score	Likelihood
Promoter 1	1 800	0.692	Marginal prediction
Promoter 2	2 600	1.215	Highly likely prediction

### 2.2 人 *Keratin 14* 基因启动子区 CpG Island 及甲基化的预测及分析

使用在线 MethPrimer 软件 (<http://www.uro-gene.org/cgi-bin/methprimer/methprimer.cgi>)对人 *Keratin 14* 基因起始密码子上游 3 000 bp 和下游 1 000 bp 共 4 000 bp 片段进行甲基化预测, 结果如图 1 所示: 在起始密码子上游 3 000 bp 和下游 1 000 bp 不存在 CpG Island, 原因可能是 *Keratin 14* 为持家基因, 在细胞内本底表达, 受表观遗传调控较少。

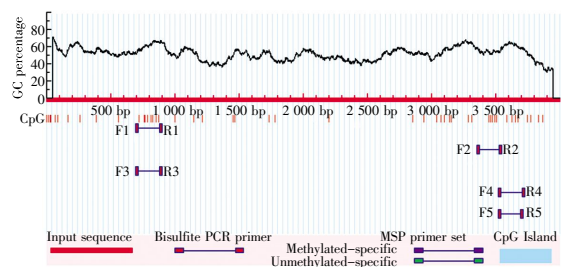


图 1 人 *Keratin 14* 基因启动子序列甲基化预测图谱  
Fig.1 MethPrimer predication of human *Keratin 14* promoter

### 2.3 人角蛋白 *Keratin 14* 的理化性质预测和分析

利用 ProtParam 在线工具 (<http://web.expasy.org/protparam/>), 对人、小鼠、大鼠、鸡、牛以及猕猴 6 个物种的 *Keratin 14* 进行理化性质的分析预测, 并从氨基酸个数、相对分子质量、等电点、半衰期、

疏水性等方面进行比较。结果显示,人、小鼠、大鼠、鸡以及猕猴的 Keratin 14 蛋白在理化性质上非常接近,氨基酸个数在 467~485 之间;相对分子质量在 50 985.7~52 866.9 之间;原子数目在 7 101~7 323 之间;等电点在 5.10 附近,说明 Keratin 14 是酸性蛋白质;不稳定系数均大于 50,说明它们在体外(如试管中)并不是稳定蛋白质;脂肪族系数在 71.94~80.06 之间;半衰期均达到 30 h;总平均亲水性为负值,说明 Keratin 14 具有一定的亲水性。牛的 Keratin 14 蛋白除了半衰期和不稳定系数与上述 5 个物种一致,其他理化性质均有明显差异,具体的数值比较见表 2。

2.4 人角蛋白 Keratin 14 的同源性预测与分析

利用 NCBI 的 Protein Blast (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>)在线服务器检索大与小鼠、大鼠、鸡、牛以及猕猴角蛋白 Keratin 14 的同源性。通过 Blast 发现,人与小鼠、大鼠、牛以及猕猴角蛋白序列覆盖度(query cover)分别为 100%、100%、76%、100%,序列相似性依次为 81%、81%、95%、99% (图 2A),由于鸡与人的亲缘关系较远,其序列的差异超出了 Blast 的阈值。进一步利用 Clustal X 2.0 对人、小鼠、大鼠、鸡、牛以及猕猴角蛋白 Keratin 14 的蛋白质序列进行多重比对,并利用 NJplot 可视化软件分析构建的系统进化树(图 2B),图中的数值代表进化距离,每一个分支数值差异越大,表示进化距离越长。通过分析发现,人与其他哺乳动物间的进化距离较近,但与鸡的进化距离远;而且,这些物种仅在蛋白质 N 端存在一小段可能的保守结构域,这一区域对于该蛋白质的功能可能具有重要的作用。

2.5 人角蛋白 Keratin 14 跨膜区域预测与分析

利用在线跨膜区域预测网站 TMHMM (<http://www.cbs.dtu.dk/services/TMHMM/>)预测 Keratin 14 蛋白是否具有跨膜区域。结果显示,人的 Keratin 14 蛋白并不具有跨膜区域(图 3),不是跨膜蛋白。

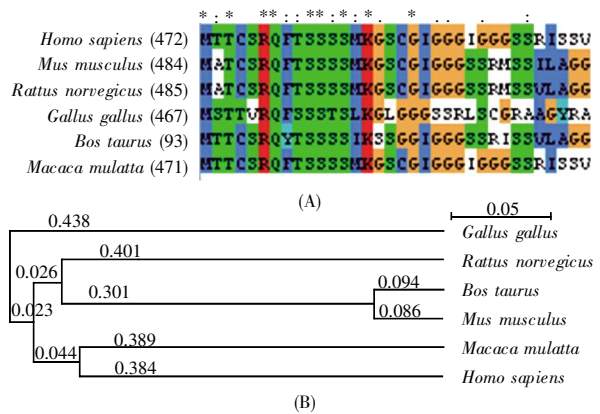


图 2 不同物种间 Keratin 14 蛋白同源性分析 (A) 人、小鼠、大鼠、鸡、牛、猕猴 Keratin 14 蛋白氨基酸序列比对结果; (B) Keratin 14 蛋白系统进化树。序列比对中不同的颜色代表不同类型的氨基酸残基。

Fig.2 Homologous analysis of Keratin 14 in different species

(A) Sequence alignment of Keratin 14 in *Homo sapiens*, *Mus musculus*, *Rattus norvegicus*, *Gallus gallus*, *Bos taurus*, *Macaca mulatta*; (B) Phylogenetic tree of Keratin 14. The different colors represent different types of amino acid residues.

在细胞中,中间丝起到的是支持和保护作用,它所形成的骨架网络,与细胞膜连接,通过一些跨膜蛋白与细胞外的基质或者其他细胞的中间丝进行通讯。Keratin 14 蛋白不具有跨膜结构,这与它所行使的功能密切相关。

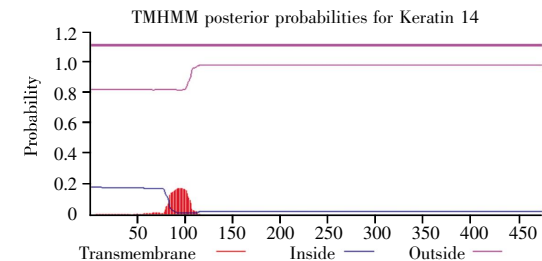


图 3 人 Keratin 14 跨膜区预测 Fig.3 Transmembrane structure prediction of human Keratin 14

2.6 人角蛋白 Keratin 14 亲水性、疏水性的预测与分析

ProtScale (<http://web.expasy.org/protscale/>)是预

表 2 Keratin 14 理化性质预测 Table 2 Physicochemical property prediction of Keratin 14

Constitute & characteristics	<i>Homo sapiens</i>	<i>Mus musculus</i>	<i>Rattus norvegicus</i>	<i>Gallus gallus</i>	<i>Bos taurus</i>	<i>Macaca mulatta</i>
Number of amino acids	472	484	485	467	93	471
Relative molecular mass	51 561.4	52 866.9	52 683.7	50 985.7	10 721.8	51 471.4
Theoretical pI	5.09	5.10	5.08	5.02	5.89	5.23
Total number of atoms	7 154	7 323	7 304	7 101	1 498	7 134
Estimated half-life/h	30	30	30	30	30	30
Instability index	54.5 (unstable)	55.85 (unstable)	53.21 (unstable)	50.84 (unstable)	57.38 (unstable)	52.21 (unstable)
Aliphatic index	75.64	71.94	73.61	80.06	80.54	73.31
Grand average of hydropathicity (GRAVY)	-0.537	-0.538	-0.514	-0.495	-0.809	-0.534

测蛋白质亲水性、疏水性的在线网站,利用该工具,对人角蛋白 Keratin 14 进行预测。结果显示,该蛋白质最强的疏水性位点位于第 108 位氨基酸,分值为 1.300,为天冬氨酸(aspartic acid, D),而最强的亲水性位点则位于第 300 位氨基酸,分值为-3.111,为赖氨酸(lysine, K);纵观整体,该蛋白质的亲水肽链多于疏水肽链(图 4)。此外,利用 ProtParam 在线预测工具,对人角蛋白 Keratin 14 预测的 GRAVY (总平均亲水性)为-0.537 (表 2)。这两种软件预测的结果一致,说明人角蛋白 Keratin 14 确实具有一定的亲水性。

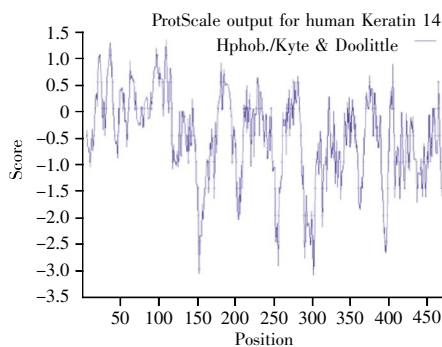


图 4 人 Keratin 14 亲水性/疏水性分析

Fig.4 Hydrophilicity/hydrophobicity analysis of human Keratin 14

## 2.7 人角蛋白 Keratin 14 二级结构的预测与分析

Jpred 4.0 (<http://www.compbio.dundee.ac.uk/jpred4>) 是在线预测蛋白质二级结构常用的网站,利用该网站预测人角蛋白 Keratin 14 的二级结构。预测结果如图 5 所示,人角蛋白 Keratin 14 存在 7 个  $\alpha$  螺旋, 5 个  $\beta$  折叠, 相对于  $\beta$  折叠结构,  $\alpha$  螺旋结构在整个蛋白质中占据的比例更大。在人角蛋白 Keratin 14 中,  $\alpha$  螺旋结构越多, 说明相邻分子

的二硫键交联越强, 这样整个蛋白质能更好地抵抗张力, 当外力去除后, 也能很好地恢复蛋白质高级结构。



图 5 人 Keratin 14 二级结构预测

H:  $\alpha$  螺旋; E:  $\beta$  折叠。

Fig.5 Secondary structure prediction of Keratin 14

H:  $\alpha$ -helix; E:  $\beta$ -sheet.

## 2.8 人角蛋白 Keratin 14 三级结构预测与分析

SWISS-MODEL (<http://swissmodel.expasy.org/>) 始于 1993 年, 是一项在线预测蛋白质三级结构的免费工具, 它利用同源建模的方式对一段未知结构的蛋白质进行预测。将人角蛋白 Keratin 14 的序列提交至 SWISS-MODEL, 通过简洁模式, 得到 3 种预测结果(图 6)。通过波形图分析, 3 个预测结果数值变化较小, 所以均有可能趋于真实的蛋白质结构。

为了进一步验证 3 个模型的可靠性, 利用拉曼图(Ramachandran plot)分析网站 Structural Analysis and Verification Server 对模型进行验证, 分析 3 个预测模型中蛋白质各氨基酸残基二面角  $\psi$  角和  $\varphi$  角的合理性, 分别得到对应的 3 个拉曼图结果(图 7)。结果显示预测的蛋白质残基二面角位于黄色核心区域, 表明 3 个模型的蛋白质空间结构稳定, 均有一定的预测价值。

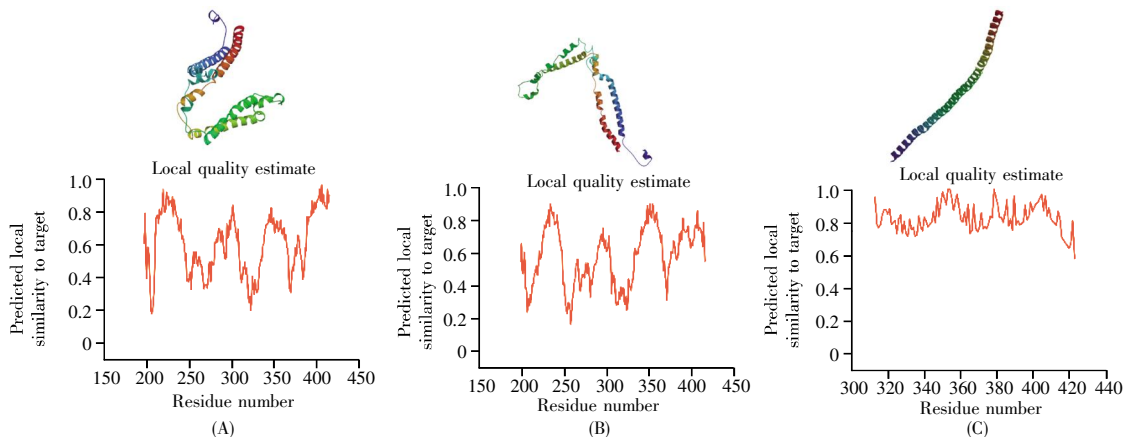


图 6 人 Keratin 14 三级结构预测

(A)~(C) 表示 3 种预测模型及其与同源蛋白质的相似性波形图。

Fig.6 Tertiary structure prediction of human Keratin 14

(A)~(C) indicate the prediction of tertiary structures of three models and their similarity waveform to the homologous proteins.

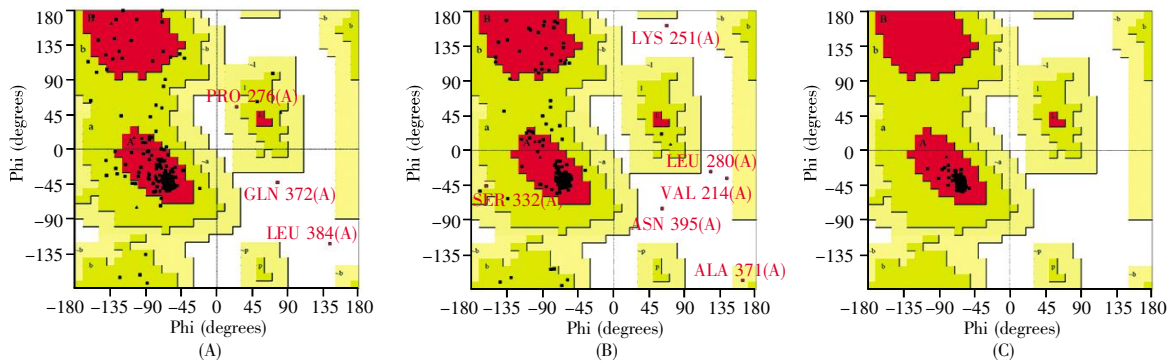


图 7 人 Keratin 14 预测三级结构模型 A~C 的拉曼图分析  
图中区域由白到红, 颜色越深该区域二面角越合理。▲: 甘氨酸。

Fig.7 Ramachandran plot analysis of predicted tertiary structure model A~C of human Keratin 14

The deeper the color, the more reasonable the dihedral angle. ▲: Glycine.

### 2.9 人角蛋白 Keratin 14 相互作用蛋白质的预测与分析

利用 STRING (<http://string-db.org/>)在线网站, 预测与人角蛋白 Keratin 14 相互作用的蛋白质。STRING 网站给出了 26 个相互作用的蛋白质(包括 Keratin 14 在内), 并对 10 个蛋白质给出了评分(表 3, 图 8)。在这 10 个蛋白质中, 得分较高的是 Keratin 5、Keratin 3, 两者均为 Keratin 家族的亚型, 这正与 Keratin 14 蛋白构成细胞骨架<sup>[16]</sup>的作用相吻合。

表 3 与人 Keratin 14 相互作用可能性较大的 10 种蛋白质  
Table 3 Ten proteins most likely to interact with human Keratin 14

Short name	Full name	Score
KRT5	Keratin 5	0.999
KRT3	Keratin 3	0.999
MAGOH	Mago-nashi homolog	0.996
EP300	E1A binding protein p300	0.911
CREBBP	CREB binding protein	0.906
ETS1	V-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog 1	0.827
DST	Dystonin	0.787
TCHP	Trichoplein	0.784
EVPL	Envoplakin	0.762
IVL	Involucrin	0.755

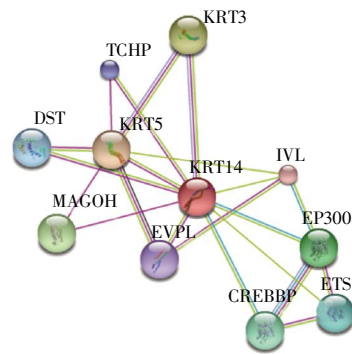


图 8 与人 Keratin 14 相互作用的蛋白质预测  
Fig.8 Proteins predicted to interact with human Keratin 14

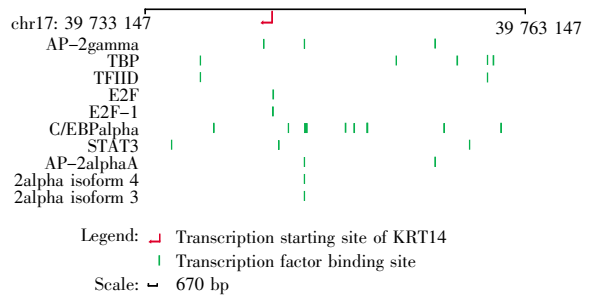


图 9 Keratin 14 基因的转录因子预测  
Fig.9 Transcription factor prediction of Keratin 14 gene

### 2.10 人 Keratin 14 基因的转录因子预测及分析

使用 QIAGEN (<https://www.qiagen.com/cn/gene-globe>)在线网站, 对人 Keratin 14 基因转录因子进行预测分析。结果显示, Keratin 14 基因的表达可能受多种转录因子调控(图 9), 其中 AP-2、E2F、STAT3 已经被证实与肿瘤发生发展有密切关系, 这与角蛋白 Keratin 14 在多种肿瘤中表达异常<sup>[17]</sup>相一致。

### 2.11 人角蛋白 Keratin 14 的 GO 注释分析

使用 Gene Ontology Consortium (<http://amigo1.geneontology.org/cgi-bin/amigo/go.cgi>)对人 Keratin

14 进行基因本体论的分析, 结果见表 4。对结果进行统计分析后可以发现, 从细胞内定位来说, Keratin 14 不仅定位于胞浆, 同时也在胞核中发挥作用; 从分子功能上说, Keratin 14 可与细胞内其他亚型的角蛋白相互作用, 或者与其他蛋白质结合, 也参与细胞骨架结构的构成; 此外, Keratin 14 还参与表皮细胞增殖、分化, 中间丝和半桥粒的组装, 细胞的衰老, 毛发循环等一系列的生理过程, 这与蛋白质相互作用预测中, Keratin 14 与细胞角蛋白相互作用, 共同参与细胞骨架形成的结果相一致。

表 4 人 Keratin 14 GO 注释分析结果  
Table 4 Gene ontology of human Keratin 14

Ontology	ID	Term
Cellular component	GO: 0071944	Cell periphery
	GO: 0005737	Cytoplasm
	GO: 0005829	Cytosol
	GO: 0070062	Extracellular exosome
	GO: 0005882	Intermediate filament
	GO: 0045095	Keratin filament
Molecular function	GO: 0005634	Nucleus
	GO: 1990254	Keratin filament binding
	GO: 0005515	Protein binding
	GO: 0005200	Structural constituent of cytoskeleton
Biological process	GO: 0007568	Aging
	GO: 0008544	Epidermis development
	GO: 0030855	Epithelial cell differentiation
	GO: 0042633	Hair cycle
	GO: 0031581	Hemidesmosome assembly
	GO: 0045110	Intermediate filament bundle assembly
	GO: 0010212	Response to ionizing radiation
	GO: 0010043	Response to zinc ion

### 3 讨论

人角蛋白 Keratin 14 是中间丝蛋白家族的一个亚型, 主要在上皮细胞中表达。相关研究发现 Keratin 14 蛋白与食管鳞状细胞癌的发生和转移, 以及乳腺癌导管的内增生有密切的关系<sup>[12, 13]</sup>。因此, 从 Keratin 14 蛋白的结构预测出发, 研究其潜在的蛋白质功能, 探索 Keratin 14 蛋白与疾病的潜在关联, 具有一定的生物学意义。

细胞角蛋白 CKs 是细胞骨架的重要组成部分<sup>[1]</sup>, 在维持细胞形态<sup>[6]</sup>, 参与细胞运动和调控细胞分化<sup>[2]</sup>等方面具有重要的作用。本研究从生物信息学出发, 对 Keratin 14 基因进行预测分析, 结果表明, Keratin 14 基因具有两个启动子(表 1)且不存在 CpG 岛(图 1), 说明 Keratin 14 基因的表达可能受表观遗传调控较小, 这与 Keratin 14 蛋白在细胞内本底表达, 行使细胞骨架的功能相吻合。通过对 Keratin 14 蛋白的分析可知, Keratin 14 的 7 个  $\alpha$  螺旋和 5 个  $\beta$  折叠(图 5)是由全长的 472 个氨基酸组成, 而且 Keratin 14 蛋白是一种无跨膜结构的亲水性蛋白质(图 3), 因此可以推测, Keratin 14 的肽链可能是在细胞中的核糖体上合成之后直接进入胞质中, 在胞质中组装折叠成相应的结构后, 通过与相应的蛋白质结合, 行使其功能, 这种无跨膜结构的亲水性蛋白质可能更多地定位于细胞胞浆中, 参与形成上皮细胞的细胞骨架, 参与细胞生长和分裂。在 GO 注释中发现 Keratin 14

具有参与毛发循环的功能(表 4), 因此可以推断 Keratin 14 可能参与毛囊的形成, 或者与细胞内参与毛囊形成的骨架蛋白有相互作用, 调控毛发的脱落和再生。总之, Keratin 14 蛋白是通过与多种蛋白质相互作用, 形成复合物后发挥骨架功能, 这些复合物的形成和解聚, 对于相关的生理特征有一定的影响。本研究通过生物信息学的方法得到的关于 Keratin 14 的预测结果真实可靠, 对于深入研究 Keratin 14 对细胞骨架相关的生理过程的调控作用, 及与肿瘤发生发展的关系均有较强的指导意义。

### 参考文献(References):

- [1] Moll R, Franke W W, Schiller D L, *et al.* The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells[J]. Cell, 1982, 31(1): 11–24.
- [2] Cai B H, Hsu P C, Hsin I L, *et al.* p53 acts as a co-repressor to regulate keratin 14 expression during epidermal cell differentiation[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41742.
- [3] Kaneko S, Hamada T, Kawano Y, *et al.* Missense mutation at the helix termination region in the 2B domain of keratin 14 in a Japanese family with epidermolysis bullosa simplex, generalized, other[J]. International Journal of Dermatology, 2011, 50(4): 436–438.
- [4] Mikami T, Maruyama S, Abé T, *et al.* Keratin 17 is co-expressed with 14–3–3 sigma in oral carcinoma in situ and squamous cell carcinoma and modulates cell proliferation and size but not cell migration[J]. Virchows Archiv, 2015, 466(5): 559–569.
- [5] Eghtedari Y, Richardson A, Mai K, *et al.* Keratin 14 expression in epithelial progenitor cells of the developing human cornea[J]. Stem Cells and Development, 2016, 25(9): 699–711.
- [6] 代蓉, 孟庆勇, 沈思军, 等. 角蛋白启动子荧光素酶表达载体的构建及其表达活性分析[J]. 西北农业学报(Dai Rong, Meng Qing-yong, Shen Si-jun, *et al.* Construction and activity analysis of K14/K5 promoter vector containing luciferase gene[J]. Acta Agriculturae Boreali-Occidentalis Sinica), 2011, 20(8): 1–5.
- [7] Choi K H, Kim G M, Kim S Y. The keratin-14 expression in actinic keratosis and squamous cell carcinoma: is this a prognostic factor for tumor progression?[J]. Cancer Research and Treatment, 2010, 42(2): 107–114.
- [8] Bouameur J E, Favre B, Fontao L, *et al.* Interaction of plectin with keratins 5 and 14: dependence on several plectin domains and keratin quaternary structure[J]. Journal of Investigative Dermatology, 2014, 134(11): 2776–2783.
- [9] Lau A T, Chiu J F. The possible role of cytokeratin 8 in cadmium-induced adaptation and carcinogenesis[J]. Cancer Research, 2007, 67(5): 2107–2113.
- [10] 秦小明, 高下, 丁小琼, 等. CK14 mRNA 在喉癌颈淋巴结微转移灶检测中的使用[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志(Qin Xiao-ming, Gao Xia, Ding Xiao-qiong, *et al.* Research of CK14 mRNA in detection of laryngeal cancer with lymph node micrometastasis[J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery), 2012, 26(16): 753–755.
- [11] 王为民, 侯洪春. 细胞角蛋白与宫颈癌及癌前病变[J]. 泰山医学院学报(Wang Wei-min, Hou Hong-chun. Keratin is associated with cervical carcinoma and its clinical pathological changes[J]. Journal of Taishan Medical College), 2010, 31(6): 479–482.
- [12] Cheung K J, Padmanaban V, Silvestri V, *et al.* Polyclonal breast cancer metastases arise from collective dissemination of keratin 14-expressing tumor cell clusters[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences USA, 2016, 113(7): E854–E863.
- [13] 薛丽燕, 宋咏梅, 童彤, 等. 成束蛋白、细胞角蛋白 14 在食管鳞癌中的表达[J]. 中华医学杂志(Xue Li-yan, Song Yong-mei, Tong Tong, *et al.* Expression of fascin and cytokeratin 14 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. National Medical Journal of China), 2007, 87(35): 2494–2498.

- [14] Oldak M, Kowalewski C, Maksym R B, *et al.* Novel keratin 14 hotspot mutation in Dowling-Meara type of epidermolysis bullosa simplex: strategy to avoid KRT14 pseudogene amplification by a simple approach[J]. *The Journal of Dermatological Science*, 2010, 57(1): 69-70.
- [15] Ficial M, Antonaglia C, Chilosi M, *et al.* Keratin-14 expression in pneumocytes as a marker of lung regeneration/repair during diffuse alveolar damage[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2014, 189(9): 1142-1145.
- [16] Glasz-Bona A, Medvecz M, Sajo R, *et al.* Easy method for keratin 14 gene amplification to exclude pseudogene sequences: new keratin 5 and 14 mutations in epidermolysis bullosa simplex[J]. *Journal of Investigative Dermatology*, 2009, 129(1): 229-231.
- [17] Gunia S, Liebe D, Koch S. Loss of basal cell keratin 14 reflects increased risk of recurrence in surgically resected sinonasal inverted papilloma[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2008, 61(6): 707-712.

· 会 讯 ·

## 中国中西部地区最大规模生物领域专业展会—— 第二届“中国光谷”国际生物健康产业博览会即将揭幕

第二届“中国光谷”国际生物健康产业博览会(简称“生博会”)即将于 2017 年 6 月 30 日-7 月 2 日在武汉中国光谷科技会展中心盛大召开,展会以“创新引领、生命健康”为主题,策划举办 10 余场精彩论坛,带动近 2 万平米专业展览,汇聚 10 000 名国内外生物研发机构、医疗机构、金融机构、企业、人才团队。

此次生博会是在国家卫计委和湖北省人民政府的特别支持下,由武汉市人民政府主办、武汉东湖新技术开发区承办的中国中西部地区规模最大的生物领域专业展会。

为了推动生物健康产业供给侧结构性改革、强化医疗机构、患者、亚健康人群的市场主体地位、构建“医研企”协同创新体系,生博会以“创新引领、健康生命”为主题,以武汉国家生物产业基地(光谷生物城)为纽带,以亚洲生物技术高峰论坛为牵引,搭建起了一个集政策研讨、学术交流、临床应用、成果交易、项目合作、融投资对接的综合性平台。

此次展会分为两大板块——专业展区和高峰论坛;会展区域面积近 2 万平米,涵盖生物园区展区、生物医药及精准诊疗展区、医疗器械展区、生物农业展区、智慧医疗展区、“重大疾病防治科技行动计划”联合展区等。

在主办方策划的 10 余场精彩论坛中,包括亚洲生物技术高峰论坛、医研企协同创新模式论坛、基因产业发展高峰论坛、国际健康管理智慧医疗产业发展高峰论坛、生物药研发新技术及临床前研究高峰论坛、中国纳米医药产业高峰论坛、第六届中国国际免疫治疗创新论坛、第三届中国先进体外诊断技术与应用论坛、第二届中国光谷生物健康产业投融资论坛、2017 医疗大数据与医学人工智能高峰论坛、第一届光谷农业生物技术创新论坛等,云集 200 多位行业领军人物带来精彩演讲。

正式开幕前,生博会官方提供线上线下的观众及展商注册与服务:线上注册可登录大会官方网站 [www.ovc-bioexpo.com.cn](http://www.ovc-bioexpo.com.cn) 在线注册,或关注“武汉光谷生博会”微信公众号在线报名;线下观众注册、展商预定展位,可致电 027-87206886。