

· 综述 ·

PP2C 蛋白磷酸酶调控的细胞信号通路研究进展

齐 阳¹, 许维恒², 张俊平², 宋洪涛¹ (1.福州总医院药学科, 福建 福州 350025; 2.第二军医大学药学院, 上海 200433)

[摘要] 2C 类蛋白磷酸酶是蛋白磷酸酶家族的重要成员, 可以对丝/苏氨酸残基特异性脱磷酸。近来研究表明, 2C 类蛋白磷酸酶控制着大量关键的细胞功能, 如增殖、细胞周期阻滞、衰老和细胞程序性死亡、凋亡和自噬等, 因而在介导机体免疫反应、衰老、神经发育及肿瘤发生发展中发挥重要的生物学作用。总结 PP2C 基因各亚型参与介导的重要细胞信号通路, 如丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇 3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(PI3K/AKT)、转化生长因子-β(TGF-β)/Smads、核转录因子-κB(NF-κB)及 DNA 损伤应答通路, 以期阐明上述生理病理过程的分子基础和调控机制提供新的思路。

[关键词] PP2C 蛋白磷酸酶; 细胞信号通路; 丝裂原活化蛋白激酶; 磷脂酰肌醇 3-激酶/丝苏氨酸蛋白磷酸酶; 转化生长因子-β/Smads; 核转录因子-κB; DNA 损伤应答

[中图分类号] R34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)05-0385-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.001

Progress on cell signaling pathways regulated by PP 2C protein phosphatases

QI Yang¹, XU Weiheng², ZHANG Junping², SONG Hongtao¹ (1.Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital, Fuzhou 350025, China; 2.School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] The protein phosphatase 2C family (PP2C), belonging the protein phosphatases, is a kind of importantly specific serine/threonine dephosphatase. Recent studies show that PP2C control a lot of critical cellular functions: proliferation, cell cycle arrest, senescence and programmed cell death, apoptosis and autophagy, showing potentially biological role in regulating immune response, aging, neurogenesis and tumorigenesis. Several dominant cellular signaling pathways controlled by PP2C gene subtypes were reviewed in this paper, such as mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)-AKT, transforming growth factor β(TGF-β)/Smads, transcription factor nuclear factor-κB (NF-κB) and DNA-damage response pathways, which offered new ways to clarify the molecular basis and regular mechanisms for those physiological and pathological processes.

[Key words] PP2C protein phosphatases; cell signaling pathways; MAPK; PI3K-AKT; TGF-β/Smads; NF-κB; DNA-damage response

PP2C 蛋白磷酸酶, 又称金属依赖性蛋白磷酸酶(metal-dependent protein phosphatases, PPMs), 可以对磷酸化的丝/苏氨酸残基特异性脱磷酸。该类蛋白磷酸酶对广谱磷酸酶抑制剂冈田酸不敏感, 其脱磷酸催化活性需依赖 2 价阳离子 Mg²⁺ 和 Mn²⁺。有趣的是, 在 Mg²⁺ 存在的条件下, PP2Cδ 磷酸酶活性被抑制而非激活^[1]。

目前已鉴定的 16 个 PP2C 基因分别是 PP2Cα, PP2Cβ, PP2Cγ, PP2Cδ/Wip1^[2], PP2Cε, PP2Cη, PP2Cζ, PP2Cκ, CaMKP, CaMKP-N, PP2Cδ/IL-KAP, PHLPP, NERRP-2C, TA-PP2C, PDP1,

PDP2^[3]。不同的 PP2C 亚型在调节细胞应激、细胞周期、凋亡、蛋白质泛素化降解、新陈代谢、RNA 剪接、线粒体功能等过程中发挥关键性作用^[4-6]。在本文中, 笔者简要概述不同细胞信号通路(MAPK, PI3K-AKT, TGF-β/Smads, NF-κB 及 DNA 损伤应答相关通路等)中 PP2C 家族各亚型的功能。

1 MAPK 信号通路

在哺乳动物细胞内, MAPK 级联反应是细胞内核心的信号通路。该通路的活化是由一系列磷酸化过程介导的, 当然, MAPKKK 和 MAPKK 的活性也可通过脱磷酸被抑制。

PP2Cα 和 PP2Cβ 通过对 MAPKKs 脱磷酸抑制 JNK 和 P38 信号的传导, 参与调节应激活化的 MAPK 信号通路^[7]。在生理性和外界应激条件(紫外辐射、热休克及创伤)下, PP2Cα 可以对 JNK 的上

[作者简介] 齐 阳, 博士, 主管药师, 研究方向: 药物相关基因多态性研究, Tel: 15306023556, Email: 532592119@qq.com

[通讯作者] 宋洪涛, 主任药师, 博士生导师, 研究方向: 药剂学、临床药学, Tel: (0591)22859459, Email: sohoto@vip.163.com

游调节子 MKK4 和 MKK7 脱磷酸。在哺乳动物细胞中, PP2C α 或 PP2C β 过表达后可以通过对 MKK3b、MKK6b、MKK4 和 MKK7 脱磷酸, 抑制 JNK 和 p38 信号通路^[8]。但是, PP2C α 和 PP2C β 并不影响 MKK1 及其下游 ERK 的磷酸化和活性。

此外, PP2C 家族成员也可通过对 MAPKKKs 脱磷酸调节 MAPK 信号通路。TGF- β 激活的激酶 I (TAK1) 和凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) 均位于 JNK 和 P38 信号通路的上游。研究表明, PP2C β 过表达抑制了 TAK1 介导的 MKK 4-c-Jun 氨基末端激酶和 MKK 6-p38 信号通路。免疫共沉淀提示, PP2C β -1 可以与 TAK1 的核心区域发生相互作用。PP2C β -1 转染 293T 细胞阻断了 IL-1 诱导的 AP-1 活化, 而 PP2C β -1 磷酸酶负性突变体 PP2C β -1 (R/G) 过表达增强了 IL-1 诱导的 AP-1 报告基因的活化。

综上, PP2C α 、PP2C β 和 PP2C ϵ 均可通过直接或间接的方式与 MAPK 级联反应中的某些组分发生作用, 调控 MAPK 信号通路, 参与细胞生存或凋亡等相关信号通路的调节。

2 PI3K-AKT 信号通路

细胞内 AKT 磷酸化是 PI3K/PDK-1 介导的磷酸化和 Ser/Thr 蛋白磷酸酶介导的脱磷酸维持动态平衡的结果。研究表明, PI3K-AKT 通路可被脂磷酸酶和蛋白磷酸酶阻断, 磷酸化和脱磷酸化间平衡失调可导致疾病的发生。据报道, 在原位前列腺癌和转移性前列腺癌中, PI3K 通路调控异常比例分别为 42% 和 100%^[9]。

肿瘤抑制因子 PTEN 是一个脂磷酸酶, 可通过对 PI(3,4,5)P3 脱磷酸, 从而移除激活信号, 间接终止 AKT 的磷酸化和活化^[10]。而 AKT 被直接脱磷酸导致失活的机制, 直到近来 PP2C 磷酸酶亚型中的 PHLPP 被发现才明朗起来^[11]。

研究发现, PHLPP 可以对 AKT 脱磷酸, 终止 AKT 信号通路, 诱导凋亡并抑制肿瘤生长。在几株结肠癌和胶质母细胞瘤肿瘤细胞株中, PHLPP 表达水平显著下调, AKT 磷酸化水平上调。由此证明, PHLPP 的表达与肿瘤的发生密切相关。此外, PHLPP 磷酸酶活性对 AKT 亚型具有特异性^[12]。PHLPP1 仅能对 AKT2 和 AKT3 脱磷酸, 而 PHLPP2 仅能对 AKT1 和 AKT3 脱磷酸。敲减实验证明, PHLPP1 通过对 AKT2 脱磷酸, 特异性调节 HDM2 和 GSK3 α 的活性; PHLPP2 通过对 AKT3 脱磷酸, 特异性调节 p27。最新的研究表明,

PHLPP 已成为骨关节炎、胆囊癌等潜在的新的治疗靶点^[13,14]。

研究发现, PHLPP 过表达可诱导乳腺癌 MT2 细胞株和前列腺癌 Panc1 细胞株发生凋亡。在不同类型细胞中, Mst1 是细胞凋亡的诱导因子。AKT 磷酸化 Mst1 T387, 可抑制其活化^[15]。PHLPP 对 Mst1 抑制性磷酸化位点 T387 脱磷酸, 可活化 Mst1 并激活下游 p38 和 JNK 信号通路, 进而诱导癌细胞凋亡^[16]。因而, PHLPP-AKT-Mst1 三者共同调控癌细胞的增殖和凋亡, 为肿瘤治疗提供了新的思路。

3 NF- κ B 通路

除主要参与介导免疫和炎症反应外, NF- κ B 通路也是癌细胞活化的主要通路之一, 可促进大多数类型癌细胞的转化、增殖、迁移和化疗抵抗性^[17,18]。研究表明, 与 NF- κ B 结合的 κ B 抑制蛋白(I κ B)被磷酸化降解后, 可激活 NF- κ B 信号通路。I κ B 可被活化的 I κ B 激酶 IKK 磷酸化。IKK 复合体包含 2 个催化亚基 IKK α /IKK β 以及 1 个调节亚基 IKK γ /NEMO, 其活性也是由磷酸化激活^[19]。Sun 等采用功能基因组学的方法筛选并证明, PP2C α 和 PP2C β 可对 IKK β 激酶环内保守的 Ser177 和 Ser181 残基脱磷酸, 从而降低其激酶活性, 继而降低 NF- κ B 转录活性^[20]。

近来, NF- κ B 信号通路在肿瘤研究中获得了充分的关注, 尤其是因为越来越多的证据表明炎症通过 NF- κ B 通路启动、发生和发展密切相关。PHLPP2 可以抑制肿瘤生长和侵袭, 但是在神经胶质瘤和结直肠癌细胞中表达呈进展性下调。PHLPP2 也可作为 NF- κ B 信号通路的主要负性调节子。在生长因子刺激下, Bcl10-MALT1 泛素连接酶复合体形成, 导致 NEMO/IKK γ 发生泛素化, 暴露 IKK β 磷酸化位点。PHLPP2 与 MALT1 竞争性结合 Bcl10, 可阻止复合物的形成。在癌细胞中, 由于 PHLPP2 的下调, Bcl10-MALT1 复合体形成增加, IKK β 磷酸化水平升高, 增强 NF- κ B 依赖的多个靶基因转录^[21]。

NF- κ B 的失调也被证实是前列腺癌远距离转移的主要驱动因素^[22], 是前列腺癌患者的最主要死因。研究证实, 细胞核内 NF- κ B 转录活性需要 RelA 蛋白 Ser536 和 Ser276 残基发生磷酸化才能被完全激活^[23]。Lu 等发现 PPM1A/PP2C α 可对 RelA 脱磷酸, 具有肿瘤抑制活性^[24]。PPM1A 可直接对 RelA 蛋白 Ser536 和 Ser276 残基脱磷酸, 选择性

抑制 NF- κ B 转录活性,导致肿瘤迁移相关细胞因子如单核细胞趋化性蛋白-1/趋化因子(C-C 模体)配体 2 以及 IL-6 表达下调。PPM1A 敲除后可增强 NF- κ B 依赖的细胞侵袭能力,而过表达则会抑制细胞侵袭。

近来,研究者们用 siRNA 的方法在基因组范围内筛选 NF- κ B 信号调节子时发现,Wip1/PPM1 δ 被鉴定为 NF- κ B 信号通路的负性调节因子^[25]。Wip1 过表达呈剂量依赖性下调 NF- κ B 活性,但是 Wip1 敲减可增强 NF- κ B 功能。Wip1 可以直接对 NF- κ B p65 亚基 Ser536 位脱磷酸,阻止 p65 与转录共激活子 p300 的结合。体内实验证明,Wip1 缺失可增强小鼠炎症反应。但是 Julie 等却发现 NF- κ B 是 Wip1 磷酸酶的正向转录调节因子^[26]。Ppm1 δ 基因编码 Wip1 蛋白磷酸酶。TNF- α 刺激可增强 NF- κ B 的 p65 亚基结合到含有 κ B 位点的 Ppm1 δ 基因启动子区域。因而 NF- κ B 激活后可增加 Wip1 在 mRNA 和蛋白水平的表达。

4 TGF β /Smads 通路

TGF β 超家族成员参与大量的细胞反应,如细胞增殖、分化、细胞外基质重塑、胚胎发育等,在癌症、纤维化和自身免疫性疾病等的发病中起关键作用。TGF β 结合到细胞膜 TGF β II 型受体(T β R II)上,进而磷酸化激活 TGF- β I 型受体(T β R I)。然后,T β R I 磷酸化受体活化的 Smads (R-Smads)、Smad2 和 Smad3,释放的 R-Smads 与 Smad4 结合进入细胞核,与不同类型的转录因子相互作用,从而调控基因的表达。R-Smads 脱磷酸是介导 TGF β 信号终止的一种调节机制,PPM1A/PP2C α 是 Smad2/3 特异性磷酸酶。

Feng 等采用功能基因组学的方法,在人类基因组数据库中搜索并鉴定了 PPM1A/PP2C α 可对 R-Smads 脱磷酸,抑制 TGF- β 信号通路^[27]。他们发现在构建的 39 种磷酸酶表达载体中,只有 PP2C α 可以明显降低组成型活化的大鼠 T β R I 诱导的 Smad2/3 的磷酸化水平。PP2C α 过表达使磷酸化的 Smad2 和 Smad3 脱磷酸,且与 Smad4 分离,促进了 Smad2/3 的核外转移。PP2C α 敲减后可增强细胞对 TGF β 刺激的敏感性,导致细胞增殖和转录活性增强。Dai 等进一步发现,PPM1A 可通过对细胞核内 RanBP3 Ser58 脱磷酸,促进其将 Smad2/3 向核外转移,终止 TGF β 信号^[28]。

此外,研究表明肝纤维化与 TGF β 信号通路的过度活化密切相关。Wang 等^[29]经体内和体外实验

证实,PP2C α 过表达可对 TGF β 诱导的肝星状细胞中磷酸化的 Smad3 和 p38 特异性脱磷酸,终止 TGF- β 信号通路;诱导细胞周期阻滞在 G1 期,抑制细胞增殖。筛选获得的天然产物 NPLC0393 作为 PP2C α 特异性小分子激活剂,可通过增强 PP2C α 的磷酸酶活性,有效缓解肝纤维化,因而有望成为治疗肝纤维化的潜在先导化合物。

近年来,大量研究表明 TGF- β 可在某些上皮细胞中介导上皮细胞间质转型(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。EMT 不仅在胚胎发育中发挥关键作用,而且与某些疾病的发病有紧密联系,如肝肾纤维化和肝细胞癌。TGF β 信号通路被认为通过增加肿瘤细胞的运动性、侵袭和迁移,诱导 EMT 的发生,参与了肿瘤的发生和发展^[30]。Geng 等发现 PPM1A 表达水平下调与膀胱癌的迁移恶化密切相关^[31]。功能基因组学证明,PPM1A 被阻断可促进泌尿性膀胱癌细胞体外能动性及体内迁移能力,这些效应均依赖 TGF- β /Smads 信号通路。细胞内 PPM1A 缺失可增加 TGF- β 诱导的 p-Smad2/3 水平。

综上所述,PP2C 亚型中的 PPM1A 蛋白磷酸酶通过调控 Smad2/3 脱磷酸终止 TGF β 信号,缓解了肝纤维化,阻止了癌细胞的迁移和侵袭。由此提示我们,PPM1A 可能是一个抑癌基因。

5 DNA 损伤应答

细胞内的 DNA 分子因物理、化学等多种因素的作用可使碱基组成或排列发生变化,若这些改变都表现为基因突变,则机体难以生存。因而,在长期进化过程中,细胞或机体形成了多种 DNA 损伤修复应答信号通路,保持了 DNA 分子的相对稳定性。在 DNA 损伤应答信号通路中,关键性激酶 ATM、ATR 和 DNA-PKcs 被磷酸化激活,进而磷酸化其底物如 p53、Chk1、Chk2、MDM2 等,启动 DNA 修复机制^[32]。

首先,DNA 双链断裂后,ATM Ser1981 发生自身磷酸化可被快速激活。PPM1 δ 通过抑制 ATM Ser1981 位点磷酸化,调节 DNA 损伤后活化的 ATM 信号通路^[33,34]。PPM1 δ 缺失的鼠胚成纤维细胞用电离辐射处理后,ATM Ser1981 位点磷酸化水平升高,提示 ATM 激酶活性增强。

其次,Chk1 和 Chk2 检查点激酶在进化上是相当保守的,并在 DNA 损伤应答中发挥关键作用。PP2C δ 可对 Chk1 Ser345 脱磷酸,降低紫外应激下 Chk1 激酶活性。内源性高表达 PP2C δ 的几株乳腺

癌细胞系在紫外诱导下 Chk1 Ser345 磷酸化被抑制^[35]。Leteurtre 等证明,在电离辐射诱导的 DNA 损伤应答中,PP2C δ 可与 Chk2 结合,并对 Thr68 脱磷酸,导致 Chk2 激酶活性降低,抑制 DNA 损伤中的 Chk2 信号^[36]。

第三,肿瘤抑制子 p53 是 DNA 损伤应答的核心节点。在电离辐射和紫外辐射下,ATM 和 ATR 可磷酸化 p53 Ser15,促进 p53 的凋亡活性和稳定性,阻断了 p53 和 MDM2 结合^[37]。p53 与 MDM2 的结合导致其发生泛素化降解。由此提示我们,PP2C δ 在调节 p53 活性及稳定性中发挥了关键作用。

第四,紫外辐射可导致 p38MAPK Thr180 和 Tyr182 两个位点的磷酸化。活化后的 p38 可对 p53 Ser15、Ser33、Ser46 和 Ser392 位点磷酸化,增加 p53 转录活性,诱导凋亡。PP2C δ 可对 p38 MAPK Thr180 选择性脱磷酸,从而抑制 p38 对 p53 Ser33 和 Ser46 的磷酸化,降低 p53 的转录活性,阻止 p53 介导的凋亡^[38]。

第五,在哺乳动物细胞中,DNA 的一个共同病变是由胞嘧啶脱氨基或复制过程中 dUMP 错插产生尿嘧啶。UNG2 和尿嘧啶 DNA 糖基化酶,是哺乳动物核 DNA 催化尿嘧啶移除的主要酶。紫外辐射可导致 UNG2 Thr6 和 Thr126 发生磷酸化。PP2C δ 可以使 UNG2 Thr6 脱磷酸,降低 UNG2 活性,从而在 DNA 修复完成后抑制该酶的活性。

6 展望

PP2C 蛋白磷酸酶家族各亚型不仅参与调控正常细胞的生长、增殖、分化、凋亡等生理过程,而且是肿瘤细胞转化、增殖、迁移和侵袭的重要调控因子。因而提示我们,这些蛋白磷酸酶的活化或抑制有可能成为临床不同疾病治疗的潜在作用靶点。目前已发现部分小分子抑制剂可以特异性激活或抑制 PP2C 某些亚型。通过阐明该家族各亚型是如何在细胞水平和分子水平调控下游靶基因和蛋白发挥作用的,笔者期待在未来的数年中能够发现更多的化学小分子药物可以特异性作用于 PP2C 蛋白磷酸酶,以扩展其在临床治疗中的应用。

【参考文献】

- [1] TONG Y, QUIRION R, SHEN SH. Cloning and characterization of a novel mammalian PP2C isozyme[J]. J Biol Chem, 1998, 273(52): 35282-35290.
- [2] OGHABI BAKHSHAIESH T, MAJIDZADEH-A K, ESMAEILI R. Wip1: A candidate phosphatase for cancer diagnosis and treatment[J]. DNA Repair(Amst), 2017, 54: 63-66.
- [3] LU X, AN H, JIN R, et al. PPM1A is a RelA phosphatase with tumor suppressor-like activity[J]. Oncogene, 2014, 33(22): 2918-2927.
- [4] LIU T, LIU Y, CAO J, et al. ILKAP binding to and dephosphorylating HIF-1 α is essential for apoptosis induced by severe hypoxia[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 46(6): 2500-2507.
- [5] TANG Y, PAN B, ZHOU X, et al. Wip1-dependent modulation of macrophage migration and phagocytosis[J]. Redox Biol, 2017, 13: 665-673.
- [6] MATHUR A, PANDEY VK, KAKKAR P. PHLPP: a putative cellular target during insulin resistance and type 2 diabetes[J]. J Endocrinol, 2017, 233(3): R185-R198.
- [7] LIU G, HU X, SUN B, et al. Phosphatase Wip1 negatively regulates neutrophil development through p38 MAPK-STAT1[J]. Blood, 2013, 121(3): 519-529.
- [8] YU Y, LI J, WAN Y, et al. GADD45 α induction by nickel negatively regulates JNKs/p38 activation via promoting PP2C α expression[J]. PLoS ONE, 2013, 8(3): e57185.
- [9] NEWTON AC, TROTMAN LC. Turning off AKT: PHLPP as a drug target[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2014, 54: 537-558.
- [10] SUN Y, TIAN H, WANG L. Effects of PTEN on the proliferation and apoptosis of colorectal cancer cells via the phosphoinositide-3-kinase/Akt pathway[J]. Oncol Rep, 2015, 33(4): 1828-1836.
- [11] GRZECHNIK AT, NEWTON AC. PHLPPing through history: a decade in the life of PHLPP phosphatases[J]. Biochem Soc Trans, 2016, 44(6): 1675-1682.
- [12] NITSCHKE C, EDDERKAOUI M, MOORE RM, et al. The phosphatase PHLPP1 regulates Akt2, promotes pancreatic cancer cell death, and inhibits tumor formation[J]. Gastroenterology, 2012, 142(2): 377-387.
- [13] HWANG SM, FEIGENSON M, BEGUN DL, et al. Phlpp inhibitors block pain and cartilage degradation associated with osteoarthritis[J]. J Orth Res, 2018, 36(5): 1487-1497.
- [14] QIN Y, MENG L, FU Y, et al. SNORA74B gene silencing inhibits gallbladder cancer cells by inducing PHLPP and suppressing Akt/mTOR signaling[J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 19980-19996.
- [15] JANG SW, YANG SJ, SRINIVASAN S, et al. Akt phosphorylates Mst1 and prevents its proteolytic activation, blocking FOXO3 phosphorylation and nuclear translocation[J]. J Biol Chem, 2007, 282(42): 30836-30844.
- [16] QIAO M, WANG Y, XU X, et al. Mst1 is an interacting protein that mediates PHLPPs' induced apoptosis[J]. Mol Cell, 2010, 38(4): 512-523.
- [17] KARIN M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression[J]. Nature, 2006, 441(7092): 431-436.

- 335-337.
- [7] 杨丽敏,李群,窦雯雯,等.卡托普利联合复方鳖甲软肝片用于肝纤维化的临床效果[J].山东医药,2016,56(24):53-54.
- [8] 张宁,方衡,王雪,等.逍遥散对实验性肝纤维化大鼠模型干预作用的代谢组学研究[J].药物分析杂志,2014,4(4):588-594.
- [9] 彭蕴茹,丁永芳,罗宇慧,等.藏药郎庆阿塔治疗肝纤维化的实验研究.中国实验方剂学杂志,2012,11(18):189-194.
- [10] 白辰,车念聪,刘文兰,等.一贯煎对大鼠肝纤维化拮抗作用的影响.中华中医药杂志,2015,30(3):815-817.
- [11] 罗瑞红,杨绍基.转化生长因子- $\beta 1$ 与肝纤维化[J].国外医学(内科学分册),2000,27(8):348-350.
- [12] 陈洪,陆亚琴,刘顺英,等.地龙2号对大鼠肝纤维化 α -SMA、TGF- $\beta 1$ 、MMP13及TIMP-1蛋白表达的影响[J].胃肠病学和肝病杂志,2005,14(2):156-159.
- [13] 高萍,程留芳,杨云生.TGF β 与肝纤维化关系研究进展[J].现代中西医结合杂志,2006,15(9):1272-1274.
- [14] 詹志来,胡峻,刘谈,等.紫草化学成分与药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2015,40(21):4127-4135.
- [15] 龙大碧,李晓兰,李远.肝纤维化无创诊断与监测技术研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(11):1045-1046.
- [16] 王继贵.肝纤维化生物标志物研究的进展[J].实验与检验医学,2011,29(2):138-141.
- [收稿日期] 2018-03-15 [修回日期] 2018-05-10
[本文编辑] 李睿旻

(上接第388页)

- [18] RINKENBAUGH AL, BALDWIN AS. The NF- κ B pathway and cancer stem cells[J]. Cells, 2016, 5(2): E12.
- [19] CHRISTIAN F, SMITH EL, CARMODY RJ. The Regulation of NF- κ B Subunits by Phosphorylation[J]. Cells, 2016, 5(1): 12.
- [20] SUN W, YU Y, DOTTI G, et al. PPM1A and PPM1B act as IKK β phosphatases to terminate TNF α -induced IKK β -NF- κ B activation[J]. Cell Signal, 2009, 21(1): 95-102.
- [21] AGARWAL NK, ZHU X, GAGEA M, et al. PHLPP2 suppresses the NF- κ B pathway by inactivating IKK β kinase[J]. Oncotarget, 2014, 5(3): 815-823.
- [22] MIN J, ZASLAVSKY A, FEDELE G, et al. An oncogene-tumor suppressor cascade drives metastatic prostate cancer by coordinately activating Ras and nuclear factor- κ B [J]. Nat Med, 2010, 16(3): 286-294.
- [23] CHEN LF, GREENE WC. Shaping the nuclear action of NF- κ B [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5(5): 392-401.
- [24] LIU L, DAI Y, CHEN J, et al. Maelstrom promotes hepatocellular carcinoma metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition by way of Akt/GSK-3 β /snail signaling[J]. Hepatology, 2014, 59(2): 531-543.
- [25] SHEN XF, ZHAO Y, JIANG JP, et al. Phosphatase Wip1 in immunity: an overview and update [J]. Front Immunol, 2017, 8: 8.
- [26] LOWE JM, CHA H, YANG Q, et al. Nuclear factor- κ B (NF- κ B) is a novel positive transcriptional regulator of the oncogenic Wip1 phosphatase [J]. J Biol Chem, 2010, 285(8): 5249-5257.
- [27] LIN X, DUAN X, LIANG YY, et al. PPM1A functions as a Smad phosphatase to terminate TGF β signaling [J]. Cell, 2016, 165(2): 498.
- [28] DAI F, SHEN T, LI Z, et al. PPM1A dephosphorylates RanBP3 to enable efficient nuclear export of Smad2 and Smad3 [J]. EMBO Rep, 2011, 12(11): 1175-1181.
- [29] WANG L, WANG X, CHEN J, et al. Activation of protein serine/threonine phosphatase PP2C α efficiently prevents liver fibrosis [J]. PLoS ONE, 2010, 5(12): e14230.
- [30] MIYAZONO K. Transforming growth factor-beta signaling in epithelial-mesenchymal transition and progression of cancer [J]. Phys Biol Sci, 2009, 85(8): 314-323.
- [31] GENG J, FAN J, OUYANG Q, et al. Loss of PPM1A expression enhances invasion and the epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer by activating the TGF- β /Smad signaling pathway [J]. Oncotarget, 2014, 5(14): 5700-5711.
- [32] FURGASON JM, BAHASSI el M. Targeting DNA repair mechanisms in cancer [J]. Pharmacol Ther, 2013, 137(3): 298-308.
- [33] LEEM J, KIM JS, OH JS. WIPL phosphatase suppresses the DNA damage response during G2/prophase arrest in mouse oocytes [J]. Biol Reprod, 2018(Epub).
- [34] JAISWAL H, BENADA J, MÜLLERS E, et al. ATM/Wip1 activities at chromatin control Plk1 re-activation to determine G2 checkpoint duration [J]. EMBO J, 2017, 36(14): 2161-2176.
- [35] WANG ZP, TIAN Y, LIN J. Role of wild-type p53-induced phosphatase 1 in cancer [J]. Oncol Lett, 2017, 14(4): 3893-3898.
- [36] OLIVA-TRASTOY M, BERTHONAUD V, CHEVALIER A, et al. The Wip1 phosphatase (PPM1D) antagonizes activation of the Chk2 tumour suppressor kinase [J]. Oncogene, 2006, 26(10): 1449-1458.
- [37] SLUSS HK, ARMATA H, GALLANT J, et al. Phosphorylation of serine 18 regulates distinct p53 functions in mice [J]. Mol Cell Biol, 2004, 24(3): 976-984.
- [38] GOLOUDINA AR, KOCHETKOVA EY, POSPELOVA TV, et al. Wip1 phosphatase: between p53 and MAPK kinases pathways [J]. Oncotarget, 2016, 7(21): 31563-31571.
- [收稿日期] 2017-11-23 [修回日期] 2018-07-01
[本文编辑] 李睿旻