

# ZO-1/ZONAB信号通路与细胞的增殖分化

贺李娴 谭 钢\*

(南华大学附属第一医院眼科, 衡阳 421001)

**摘要** 闭合小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)相关性核酸结合蛋白(ZO-1-associated nucleic acid binding protein, ZONAB)是一种Y-box转录抑制因子。ZONAB结合于ZO-1的SH3(Src homology 3)结构域,并与多种调控细胞周期的基因、蛋白质、酶、转录因子等相互作用,共同构成ZO-1/ZONAB信号通路。研究证实,ZO-1/ZONAB信号通路参与多种细胞的增殖与分化、基因表达及器官发生等过程的调控,主要涉及肾小管、视网膜、角膜、肺泡上皮、神经胶质细胞及肿瘤等组织细胞。ZO-1/ZONAB信号通路调控细胞增殖分化的具体机制尚未完全阐明,但已在细胞再生、干细胞医学及肿瘤学等领域显示出潜在而巨大的研究价值。该文主要针对ZO-1/ZONAB信号通路与细胞增殖分化的最新研究进行综述。

**关键词** ZO-1; ZONAB; 紧密连接; 细胞增殖; 细胞分化

## The ZO-1/ZONAB Signaling Pathways and Cell Proliferation and Differentiation

He Lixian, Tan Gang\*

(Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, China)

**Abstract** ZONAB (zonula occludens-1-associated nucleic-acid-binding protein), which is recruited to tight junction by binding to the SH3 (Src homology 3) domain of ZO-1 (zonula occludens-1), is a Y-box transcription factor. The interaction between ZO-1 and ZONAB is regulated by various types of cyclin-related genes, proteins, enzymes or transcription factors, which forms the ZO-1/ZONAB signaling circuitry. Recent evidence showed that ZO-1 and ZONAB interact to modulate cell proliferation, differentiation, genetic expression and morphogenesis, which were studied in the tissue of renal tubule, retinal pigment epithelium, choroid, alveolar epithelium, neuroglia and tumor. Though the specific regulating mechanisms remain unclear, the ZO-1/ZONAB signaling has shown great value of research in the field of cell regeneration, stem cells and oncology. In this article, we reviewed current studies of the ZO-1/ZONAB signaling pathways relating to cell proliferation and differentiation.

**Keywords** ZO-1; ZONAB; tight junction; cell proliferation; cell differentiation

闭合小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)相关性核酸结合蛋白(ZO-1-associated nucleic acid binding protein, ZONAB), 也称为DNA结合蛋白A, 是一种Y-box转录抑制因子。ZONAB主要穿梭于细胞间紧密连接与细胞核之间, 通过与ZO-1中SH3(Src

homology 3)结构域结合, 使ZONAB局限于细胞质, 抑制ZONAB及下游效应基因在核内的基因转录进而抑制细胞的增殖; 反之, 当ZONAB处于游离状态时, 位于核内的ZONAB则促进相关基因的表达和细胞的增殖。ZO-1与ZONAB相互作用, 并受到

收稿日期: 2016-10-12 接收日期: 2016-11-30

国家自然科学基金(批准号: 81100648、81400372)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0734-8578505, E-mail: tangang99@hotmail.com

Received: October 12, 2016 Accepted: November 30, 2016

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81100648, 81400372)

\*Corresponding author. Tel: +86-734-8578505, E-mail: tangang99@hotmail.com

网络出版时间: 2016-12-29 15:30:12

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20161229.1530.014.html>

RalA(Ras-like protein A)、Apg-2(albino and pale green-2)、Symplekin、鸟嘌呤核苷酸交换因子-H1(guanine nucleotide exchange factor-H1, GEF-H1)和血管心外膜活性物质(blood vessel epicardial substance, Bves)等众多因子的调控,共同构成ZO-1/ZONAB信号通路<sup>[1-3]</sup>。

ZO-1/ZONAB信号通路主要存在于上皮细胞的细胞连接处,被证实主要与上皮细胞通透性改变有关<sup>[1-4]</sup>。近年来的研究表明,该信号通路还参与细胞增殖、细胞分化、器官发生、肿瘤形成与应激等病理生理过程的调控<sup>[1-10]</sup>,且以围绕细胞增殖、细胞分化的研究日益增多,成为当今细胞再生、组织工程领域的研究热点。相关研究主要集中于肾小管、视网膜、角膜、肺泡上皮、神经胶质细胞及肿瘤等组织细胞<sup>[5-18]</sup>,具体调控机制虽得以初步探明但仍有待于进一步研究。故本文将简述ZO-1/ZONAB信号通路,并对ZO-1/ZONAB信号通路调控细胞增殖分化的研究现状加以总结综述,以期为干细胞研究与再生、肿瘤机制研究与防治等提供新的研究方向和实验思路。

## 1 ZO-1与ZONAB概述

细胞间连接主要包括缝隙连接(gap junction, GJ)、桥粒、黏附连接与紧密连接(tight junction, TJ),其中后三者构成“上皮连接复合物”<sup>[1-4]</sup>。其中,TJ主要负责调控细胞旁离子和溶质分子的跨膜运输及维持细胞极性状态,与细胞内外通透性密切相关<sup>[19-20]</sup>。TJ是由超过50种蛋白质组成的复合体,结构十分复杂,主要由3种跨膜蛋白组成:闭合蛋白(occludin)、壳牢素(claudins)和连接黏附分子。它们与连接复合物蛋白(闭合小带蛋白ZO-1、ZO-2和ZO-3)、细胞骨架结构(微管、中丝、微丝)共同构成TJ复合物。ZO-1是ZO蛋白质家族中最早被研究的一员,其通过跨膜蛋白连接到细胞骨架处<sup>[21-22]</sup>。ZONAB是一种Y-box转录因子,而Y-box转录因子属于多功能蛋白质中的一个小家族,包含一个中心的冷休克域,后面连接富含精氨酸和脯氨酸残基的区域,它能与DNA和RNA相互作用,并与转录调节、RNA稳定性和蛋白质翻译相关,故ZONAB又称YBX-3(Y box protein-3)、DNA结合蛋白A(DNA binding protein A, DbpA)、冷休克结构域蛋白A(cold shock domain protein A, CSDA)<sup>[1-4]</sup>。ZONAB基因是人类*DbpA*在犬的直系同源基因,通过结合反向CCAAT盒

连接于其靶基因;而ZONAB蛋白质主要结合于ZO-1的SH3域。ZONAB基因有两种亚型,即ZONAB-A与ZONAB-B,目前绝大多数研究针对ZONAB-A亚型,研究表明二者可能存在功能上的相似性<sup>[5]</sup>。

## 2 ZO-1/ZONAB信号通路

### 2.1 ZO-1与ZONAB相互作用

如图1所示,ZONAB作为一种转录因子,位于细胞核内时,主要负责调节下游促增殖基因的转录,如增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)与细胞周期素D1(cyclin D1)等,进而促进细胞的增殖。当ZONAB与ZO-1的SH3域结合后,ZONAB受限于细胞质,则抑制核内下游基因的转录活性和细胞的增殖。故而在功能上ZO-1可视为ZONAB的抑制因子<sup>[18,23-24]</sup>,而这种抑制作用正是基于ZO-1对ZONAB的封闭作用。研究发现,两者的相互作用还与细胞密度有关。在低密度犬肾细胞(madin-darby canine kidney cells, MDCK)中,ZO-1呈低表达而ZONAB呈高表达,ZONAB主要存在于细胞核处。相反,在高密度融合细胞中,ZO-1呈高表达而ZONAB呈低表达,ZONAB主要位于TJ处<sup>[6]</sup>。因而,在一定程度上,细胞密度依赖的ZO-1在TJ处的聚集导致了ZONAB增殖促进作用的失活<sup>[1,6]</sup>。

### 2.2 下游效应基因

下游效应基因包括:周期蛋白依赖性激酶4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)、细胞周期相关基因PCNA与*cyclin D1*、原癌基因*erbB-2*(v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2)。CDK是一类丝/苏氨酸激酶,与ZO-1共同位于TJ处,CDK4与Cyclin D1结合,促使细胞由G<sub>1</sub>期向S期转换<sup>[25-26]</sup>。PCNA启动子与*cyclin D1*启动子均含有反向CCAAT盒,可作为ZONAB的结合位点,两者均属于ZONAB调控的靶基因,而反向CCAAT盒则是ZONAB转录调节活性的关键<sup>[27-29]</sup>。研究表明,ZONAB过表达时,PCNA基因和*cyclin D1*基因在mRNA水平上被上调<sup>[7]</sup>。*erbB-2*蛋白表达上调与器官发育、细胞分化以及肿瘤发生等密切相关<sup>[30-31]</sup>。*erbB-2*启动子通过其反向CCAAT盒中寡核苷酸片段与ZONAB结合,被认为主要与细胞的分化过程有关<sup>[5]</sup>。

### 2.3 关键调控因子

关键调控因子包括:RalA、Apg-2、symplekin、GEF-H1、Bves。(1)RalA作为Rho GTPases家族的

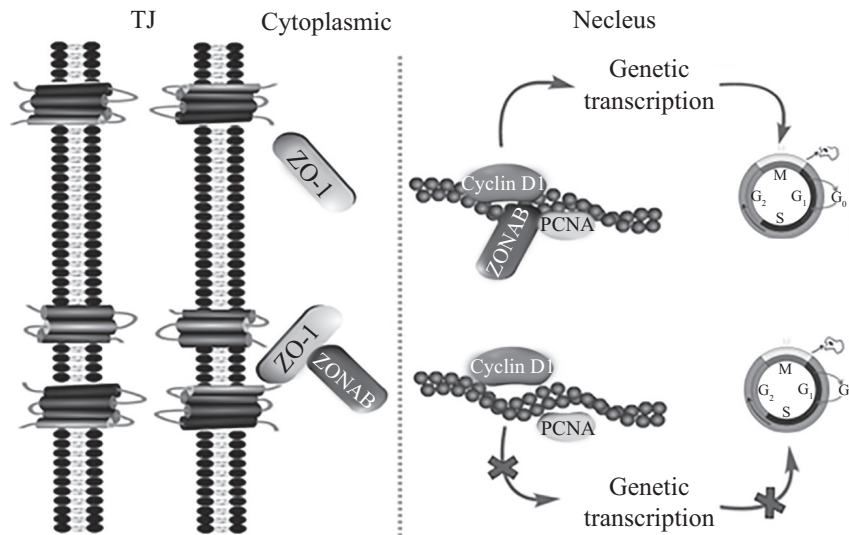


图1 ZO-1与ZONAB相互作用示意图

Fig.1 The schematic diagram of the interaction between ZO-1 and ZONAB

一员,主要参与肿瘤生成、细胞周期调控、细胞分化及细胞骨架重建等过程<sup>[33-34]</sup>。研究发现, RalA可与ZONAB形成复合物,削弱ZONAB对其调节的启动子的促转录作用,故而RalA负向性调节ZONAB的功能<sup>[24]</sup>。(2)Apg-2通过其ATP酶域结合于ZO-1的SH3域,与ZONAB竞争性结合ZO-1的SH3域, ZONAB从SH3域上解离出来转移至细胞核, ZONAB转录活性被激活<sup>[35-37]</sup>。(3)symplekin是一种对偶蛋白,存在于TJ处, ZONAB与symplekin可形成复合物并需要symplekin完成其转录活性, symplekin缺失则会抑制ZONAB靶基因*cyclin D1*的表达和细胞增殖<sup>[38]</sup>。(4)GEF-H1的C1区可直接连接于ZONAB,形成一个信号模块,并在细胞连接处共同结合于ZO-1上,进而调控下游*cyclin D1*的转录活性<sup>[39]</sup>。(5)*Bves*是调节TJ形成的一个跨膜黏附蛋白<sup>[40]</sup>。*Bves*高表达导致TJ蛋白质表达增多、TJ功能增强,而基因敲除*Bves*后TJ功能减退<sup>[41]</sup>。*Bves*与ZO-1结合后锚定于细胞膜,并调节ZO-1在细胞膜定位,进而调节ZONAB的转录活性<sup>[16]</sup>。

### 3 ZO-1/ZONAB信号通路调控细胞增殖分化的研究现状

国内外针对ZO-1/ZONAB信号通路的基础研究数量有限,参与研究的实验室较少。近年来才逐渐受到业界的关注,其机制也得以初步阐明,绝大多数研究集中于组织发育、器官形态发生、肿瘤形成等方面,为揭示ZO-1/ZONAB信号通路调控细胞增殖

分化等提供了一定的实验依据。ZO-1/ZONAB信号通路在组织细胞中的研究主要见于肾小管、视网膜、角膜、脑神经胶质、肺泡上皮等<sup>[5-18,38-41]</sup>,现分述如下。

#### 3.1 肾小管上皮细胞

鉴于MDCK等成熟细胞系易于培养且干预条件易于控制,目前绝大多数研究集中在MDCK细胞系。Baalda等<sup>[5-6]</sup>发现, ZONAB过表达增加MDCK细胞的生长密度, ZONAB低表达或ZO-1过表达则降低细胞的生长密度及核池ZONAB的密度,因而认为细胞增殖过程有赖于ZONAB的核内聚集,并且发现ZONAB被抑制时,细胞核内CDK4表达减少,细胞生长密度降低,提示ZONAB对细胞增殖的调节是通过调节核内CDK4而实现的。相反, ZONAB过表达下调细胞分化依赖性*erbB-2* mRNA的水平,因而从某种意义上说, ZO-1/ZONAB信号通路可能通过调节*erbB-2*表达来作为特定组织分化的TJ相关信号转导途径发挥作用。Sourisseau等<sup>[7]</sup>发现, ZONAB过表达上调细胞周期调节基因*PCNA*、*cyclin D1*的表达进而促进MDCK细胞的增殖,而当ZONAB被干扰下调时细胞囊发育紊乱、极化消退。Lima等<sup>[8]</sup>的报道显示,随着肾脏发育和肾小管上皮细胞极化,出现了顶端分化及ZONAB与PCNA表达的下降,而当ZONAB重新表达增多后极化缺失并体现出肾透明细胞肿瘤的特点,提示ZONAB促进肾小管上皮细胞的增殖同时抑制其分化。因而, ZONAB的核内聚集及ZONAB对靶基因*CDK4*、*PCNA*、*cyclin D1*的促



转录作用及ZONAB对*erbB-2*的转录抑制作用,促进了MDCK细胞的增殖并抑制其转分化。最近研究发现,ZONAB促进MDCK细胞增殖及应激过程中细胞的存活还与GEF-H1、p21等调控因子有关。Nie等<sup>[9,39]</sup>研究发现,GEF-H1与ZONAB形成复合体,且GEF-H1过表达导致ZONAB的核转位并促进*cyclin D1*基因的转录及MDCK细胞的增殖,*GEF-H1*缺失则显著抑制ZONAB活性,提示GEF-H1可能是ZONAB功能上的激活因子。在处于高渗、细胞毒及炎症性应激的MDCK细胞中,*p21* mRNA水平上调,ZONAB通过结合于*p21*的3'端的非翻译区,促进了p21及下游基因的转录稳态和蛋白质翻译,进而促进处于应激环境下细胞的存活。ZONAB还可能与ZO-2存在相互作用。Spadaro等<sup>[10]</sup>通过敲除ZO-1、ZO-2、ZO-3基因发现,单个基因的敲除并不能促进MDCK细胞中ZONAB核内定位和转录活性,而同时敲除ZO-1与ZO-2基因则减少TJ处ZONAB的定位和表达量,增加ZONAB的核内定位与转录,提示ZONAB的转录活性可能受到ZO-1与ZO-2的双重调控。

### 3.2 视网膜色素上皮细胞

在视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)的研究中,Georgiadis等<sup>[11]</sup>利用慢病毒转染健康成年C57BL/6野生小鼠,促使ZONAB基因的高表达与ZO-1基因的沉默,发现ZONAB高表达与ZO-1低表达虽不能促进RPE65的表达,但增加了5-溴脱氧尿嘧啶核苷(5-bromo-2-deoxy uridine, BrdU)阳性细胞的数量和比例,表明其细胞增殖的促进作用。另一方面,电镜超微结构则显示,RPE单层结构的破坏和细胞固缩及形态失常,伴随 $\alpha$ -SMA、N-钙黏蛋白等间质分化指标的高表达,表明其促进RPE向上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。Tamiya等<sup>[12]</sup>通过对增殖性玻璃体视网膜病变患者的RPE进行研究发现,ZONAB是介导上皮连接复合物破坏过程并促使RPE细胞EMT的重要分子之一。因而,ZO-1/ZONAB信号通路在维持RPE增殖与分化的内稳态方面具有重要的作用,为增生性玻璃体视网膜病变与萎缩型年龄相关性黄斑变性等眼底疾患的诊治提供了新的思路。

### 3.3 角膜上皮细胞

在人角膜上皮细胞系(human corneal epithelial cell, HCEC)研究中,Kampik等<sup>[14]</sup>用慢病毒转染干扰ZO-1后,ZO-1 mRNA水平降低90%,1周后60岁人群

HCEC密度增加50%,80岁人群HCEC密度未见明显增加,而超过5倍量的ZONAB高表达仅导致Ki-67表达的增加,而未见HCEC密度的明显变化,提示慢病毒转染干扰ZO-1及ZO-1的低表达促进了体外HCEC的增殖。研究发现,ZO-1/ZONAB信号通路在HCEC细胞增殖过程还受到Bves的负调控。在转染了Bves截断基因的HCEC中,有学者发现,内源性Bves不能定位于细胞膜,ZO-1和闭合蛋白不能定位于细胞膜,表达部位由细胞膜转移至细胞质,TJ功能破坏,跨膜电阻降低,而ZONAB表达部位由细胞连接处转移至细胞核,转录活性增强<sup>[15-16]</sup>。反之,在葡萄膜黑色素瘤细胞系中,Bves过表达导致TJ相关蛋白ZO-1与闭合蛋白表达增加,ZONAB被局限于TJ处,其转录活性被抑制,细胞增殖减少<sup>[41]</sup>。

### 3.4 神经胶质细胞

GJ蛋白质被证实在维持上皮细胞屏障功能、调节细胞增殖分化及促进肿瘤侵袭的过程中起重要作用<sup>[42-45]</sup>。有学者相继在脑与脊髓组织中神经胶质细胞间的GJ的一侧或两侧发现ZONAB与ZO-1蛋白的存在<sup>[46-47]</sup>。之后,Penes等<sup>[17]</sup>探究了神经胶质细胞中GJ与ZO-1、ZONAB的关系,证实小鼠脑组织ZONAB与ZO-1的存在,且ZO-1与GJ相关蛋白质Cx30、Cx43共同表达于星形胶质细胞间的GJ处,ZO-1可能与Cx30存在一定的交互作用。而ZONAB则与Cx32、Cx47共同表达于少突胶质细胞间的GJ处,与Cx43在共同表达于星形胶质细胞间的GJ处。这些证据提示,GJ功能的调控可能与ZO-1/ZONAB信号通路存在一定的关联,并且可能介导GJ所参与的细胞的增殖与分化。

### 3.5 肺泡上皮细胞

TJ是肺泡上皮屏障的决定性结构,急性呼吸窘迫综合征、高氧致肺损伤等疾病状态肺泡上皮屏障TJ开放,ZO-1与闭合蛋白等跨膜蛋白表达减少<sup>[48-49]</sup>。侯阿娜等<sup>[18]</sup>在体内及体外高氧致支气管肺发育不良的模型中,发现II型肺泡上皮细胞ZONAB的表达量显著下降。同时,利用质粒转染及siRNA技术调节ZONAB的表达量,发现ZONAB过表达促进II型肺泡上皮细胞的增殖,抑制其转分化,ZONAB低表达时细胞增殖减少,转分化增多。

### 3.6 其他

ZONAB在乳腺、肠道、附睾及肿瘤等其他组织细胞中也有报道。研究发现,ZONAB过表达通

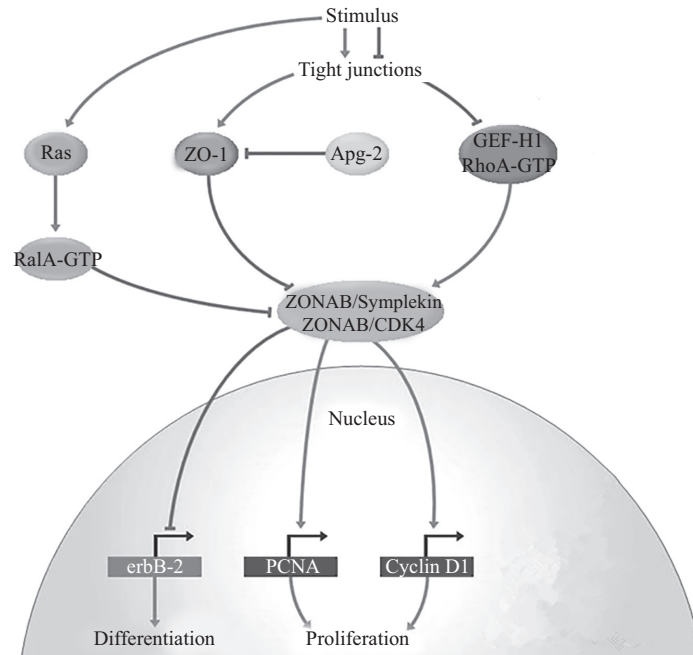


图2 ZO-1/ZONAB信号通路及其参与细胞增殖与分化过程的调控(根据参考文献[3]修改)

Fig.2 ZO-1/ZONAB signaling regulates cell proliferation and differentiation (modified from reference [3])

过上调PCNA、*cyclin D1*表达进而促进乳腺上皮细胞系MCF-10A细胞的增殖<sup>[7]</sup>。ZONAB与对偶蛋白symplekin形成复合物,定位于肠上皮细胞的细胞核内,并证明二者在转录调节中起协同作用,促进上皮增殖和*cyclin D1*表达<sup>[50]</sup>。Liu等<sup>[51]</sup>利用脂质体转染在永生化人脑微血管内皮细胞中沉默ZONAB,发现缓激肽选择性开放血-肿瘤屏障并降低其跨上皮电阻,下调TJ蛋白Claudin-5与闭合蛋白的表达,均可能与激活ZONAB相关信号通路有关。在附睾小管上皮细胞中,囊性纤维跨膜电导调节因子的基因被敲除后ZO-1表达减少,ZONAB表达增多,进而促进附睾小管上皮细胞的增殖并抑制其转分化<sup>[52]</sup>。

#### 4 ZO-1/ZONAB信号通路调控细胞增殖分化的具体机制

ZONAB通过多种途径调控细胞周期G<sub>1</sub>/S期转换,影响细胞的增殖和分化。研究人员致力于ZO-1/ZONAB信号通路调控细胞增殖、细胞分化、细胞通透性改变等机制方面的研究,发现Rho GTPases对ZO-1/ZONAB信号通路的调控上<sup>[1-9,11,14,24,35-39]</sup>。在ZO-1与ZONAB相互作用的基础上,ZONAB分别与对偶蛋白symplekin、CDK4形成复合物(是否以三聚体形式存在尚不明确),并由此调节ZONAB的核

内转位。ZONAB的核内转位可促进PCNA与*cyclin D1*等靶基因的转录及细胞的增殖,同时抑制核内原癌基因*erbB-2*的表达,从而抑制细胞的转分化或EMT(图2)。

ZO-1/ZONAB信号通路所介导的细胞增殖与分化过程还受到RalA、Apg-2、GEF-H1、Ras同族基因家族成员A(Ras homolog gene family member A, RhoA)等关键因子的调节。RalA可与ZONAB形成复合物,抑制ZONAB对其调节的启动子的促转录作用(如PCNA与*cyclin D1*)或转录阻抑作用(如*erbB-2*)。RhoA还能通过调控GEF-H1的活化进而促进下游*cyclin D1*的转录活性。这些均在一定环节影响了细胞增殖与细胞分化过程。尽管存在多种ZONAB调控因子在不同环节上的对话及交互作用,然而其具体环节及各调控因素在其中的具体作用仍需要进一步探究。

#### 5 结语与展望

综上,ZO-1/ZONAB信号通路在细胞增殖、细胞分化、肿瘤形成等过程起着重要的调控作用,相关研究报道逐年增多,并在干细胞再生、组织工程及肿瘤机制等领域展示出广阔的研究前景。其信号转导的具体作用机制及调控环节错综复杂,虽得以初步阐明,但也存在一些亟待解决和探究的问题,例

如: GJ处和 TJ处 ZO-1/ZONAB信号通路的区别和联系、ZO-2与ZO-1对ZONAB的转录调控作用孰轻孰重、ZO-1/ZONAB信号通路对细胞通透性改变与其调控细胞增殖分化的具体联系、各调控因子在细胞增殖分化过程中的具体作用及其交互作用, 这些问题均有待于更深层次的探索和研究。

### 参考文献 (References)

- Balda MS, Matter K. Tight junctions and the regulation of gene expression. *Biochim Biophys Acta* 1788(4): 761-7.
- Matter K, Balda MS. Signaling to and from tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4(3): 225-36.
- Zihni C, Mills C, Matter K, Balda MS. Tight junctions: From simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2016;17(9): 564-80.
- Terry S, Nie M, Matter K, Balda MS. Rho signaling and tight junction functions. *Physiology* 2010; 25(1): 16-26.
- Balda MS, Matter K. The tight junction protein ZO-1 and an interacting transcription factor regulate ErbB-2 expression. *EMBO J* 2000;19(9): 2024-33.
- Balda MS, Garrett MD, Matter K. The ZO-1-associated Y-box factor ZONAB regulates epithelial cell proliferation and cell density. *J Cell Bio* 2003; 160: 423-32.
- Sourisseau T, Georgiadis A, Tsapara A, Ali RR, Pestell R, Matter K, *et al.* Regulation of PCNA and cyclin D1 expression and epithelial morphogenesis by the ZO-1-regulated transcription factor ZONAB/DbpA. *Mol Cell Biol* 2006; 26(6): 2387-98.
- Lima WR, Parreira KS, Devuyt O, Caplanusi A, N'kuli F, Marien B, *et al.* Zonab promotes proliferation and represses differentiation of proximal tubule epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3): 478-88.
- Nie M, Balda MS, Matter K. Stress- and Rho-activated ZO-1-associated nucleic acid binding protein binding to p21 mRNA mediates stabilization, translation, and cell survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(27): 10897-902.
- Spadaro D, Tapia R, Jond L, Sudol M, Fanning AS, Citi S. ZO proteins redundantly regulate the transcription factor DbpA/ZONAB. *J Biol Chem* 2014; 289(32): 22500-11.
- Georgiadis A, Tschemutter M, Bainbridge JW, Balagun KS, Mowat F, *et al.* The tight junction associated signaling proteins ZO-1 and zonab regulate retinal pigment epithelium homeostasis in mice. *PLoS One* 2010; 5(12): e15730.
- Tamiya S, Kaplan HJ. Role of epithelial-mesenchymal transition in proliferative vitreoretinopathy. *Exp Eye Res* 2016; 142: 26-31.
- Su CC, Chen CW, Ho WT, Hu FR, Lee SH, Wang IJ, *et al.* Phenotypes of trypsin- and collagenase-prepared bovine corneal endothelial cells in the presence of a selective Rho kinase inhibitor, Y-27632. *Mol Vis* 2015; 21: 633-43.
- Kampik D, Basche M, Georgiadis A, Ulrich F, Alexander J, Frank Larkin, *et al.* Lentivirus mediated interference with the ZO-1/ZONAB pathway induces cell cycle progression in human corneal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53(14): 6004.
- Russ PK, Pino CJ, Williams CS, Bader DM, Haselton FR, Chang MS. Bves modulates tight junction associated signaling. *PLoS One* 2011; 6(1): e14563.
- Osler ME, Chang MS, Bader DM. Bves modulates epithelial integrity through an interaction at the tight junction. *J Cell Sci* 2005; 118(Pt 20): 4667-78.
- Penes MC, Li X, Nagy JI. Expression of zonula occludens-1 (ZO-1) and the transcription factor ZO-1-associated nucleic acid-binding protein (ZONAB)-MsY3 in glial cells and colocalization at oligodendrocyte and astrocyte gap junctions in mouse brain. *Eur J Neurosci* 2005; 22(2): 404-18.
- 侯阿娜. 支气管肺发育不良模型中ZONAB调节肺泡上皮细胞增殖及转分化的研究(博士论文). 中国医科大学 (Hou Ana. Study on the regulatory effect of ZONAB on proliferation and transdifferentiation of alveolar epithelial cells in bronchopulmonary. China Medical University) 2014.
- Förster C. Tight junctions and the modulation of barrier function in disease. *Histochem Cell Biol* 2008; 130(1): 55-70.
- Schneeberger EE, Lynch RD. The tight junction: A multifunctional complex. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 286(6): C1213-28.
- Chiba H, Osanai M, Murata M, Kojima T, Sawada N. Transmembrane proteins of tight junctions. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1778(3): 588-600.
- González-Mariscal L, Domínguez-Calderón A, Raya-Sandino A, Ortega-Olvera JM, Vargas-Sierra O, Martínez-Revollar G. Tight junctions and the regulation of gene expression. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 36: 213-23.
- Pozzi A, Zent R. ZO-1 and ZONAB interact to regulate proximal tubular cell differentiation. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3): 388-90.
- Frankel P, Aronheim A, Kavanagh E, Balda MS, Matter K, Bunney TD. RalA interacts with ZONAB in a cell density-dependent manner and regulates its transcriptional activity. *EMBO J* 2005; 24(1): 54-62.
- VanArsdale T, Boshoff C, Arndt KT, Abraham RT. Molecular pathways: Targeting the cyclin D-CDK4/6 axis for cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2015; 21(13): 2905-10.
- Ou L, Ferreira AM, Otieno S, Xiao L, Bashford D, Kriwacki RW. Incomplete folding upon binding mediates Cdk4/cyclin D complex activation by tyrosine phosphorylation of inhibitor p27 protein. *J Biol Chem* 2011; 286(34): 30142-51.
- Park SY, Jeong MS, Han CW, Yu HS, Jang SB. Structural and functional insight into proliferating cell nuclear antigen. *J Microbiol Biotechnol* 2016; 26(4): 637-47.
- De Biasio A, Blanco FJ. Proliferating cell nuclear antigen structure and interactions: Too many partners for one dancer? *Adv Protein Chem Struct Biol* 2013; 91(2): 1-36.
- Qie S, Diehl JA. Cyclin D1, cancer progression, and opportunities in cancer treatment. *J Mol Med (Berl)* 2016; 94(12): 1313-26.
- Muniyan S, Chen SJ, Lin FF, Wang Z, Mehta PP, Batra SK, *et al.* ErbB-2 signaling plays a critical role in regulating androgen-sensitive and castration-resistant androgen receptor-positive prostate cancer cells. *Cell Signal* 2015; 27(11): 2261-71.
- Khurshid R, Saleem M, Gul-e-Raana, Akhthar MS. Phosphorylation sites of HER2/c-erbB-2: Role in cell growth and in disease. *Acta Biochim Pol* 2014; 61(4): 699-703.
- Shirakawa R, Horiuchi H. Ral GTPases: Crucial mediators of exocytosis and tumorigenesis. *J Biochem* 2015; 157(5): 285-99.

- 33 Bodemann BO, White MA. Ral GTPases and cancer: Linchpin support of the tumorigenic platform. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(2): 133-40.
- 34 Camonis JH, White MA. Ral GTPases: Corrupting the exocyst in cancer cells. *Trends Cell Biol* 2005; 15(6): 327-32.
- 35 Aijaz S, Sanchez-Heras E, Balda MS, Matter K. Regulation of tight junction assembly and epithelial morphogenesis by the heat shock protein Apg-2. *BMC Cell Biol* 2007; 8: 49.
- 36 Tsapara A, Matter K, Balda MS. The heat-shock protein Apg-2 binds to the tight junction protein ZO-1 and regulates transcriptional activity of ZONAB. *Mol Biol Cell* 2006; 17(3): 1322-30.
- 37 Bailey TA, Kanuga N, Romero IA, Greenwood J, Luthert PJ, Cheetham ME. Oxidative stress affects the junctional integrity of retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45(2): 675-84.
- 38 Kavanagh E, Buchert M, Tsapara A, Choquet A, Balda MS, Hollande F, Matter K, *et al.* Functional interaction between the ZO-1-interacting transcription factor ZONAB/DbpA and the RNA processing factor symplekin. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 24): 5098-105.
- 39 Nie M, Aijaz S, Leefa Chong San IV, Balda MS, Matter K. The Y-box factor ZONAB/DbpA associates with GEF-H1/Lfc and mediates Rho-stimulated transcription. *EMBO Rep* 2009; 10(10): 1125-31.
- 40 Hager HA, Bader DM. Bves: Ten years after. *Histol Histopathol* 2009; 24(6): 777-87.
- 41 Jayagopal A, Yang JL, Haselton FR, Chang MS. Tight junction-associated signaling pathways modulate cell proliferation in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(1): 588-93.
- 42 Maeda S, Tsukihara T. Structure of the gap junction channel and its implications for its biological functions. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(7): 1115-29.
- 43 Evans WH. Cell communication across gap junctions: A historical perspective and current developments. *Biochem Soc Trans* 2015; 43(3): 450-9.
- 44 Söhl G, Willecke K. Gap junctions and the connexin protein family. *Cardiovasc Res* 2004; 62(2): 228-32.
- 45 Kotini M, Mayor R. Connexins in migration during development and cancer. *Dev Biol* 2015; 401(1): 143-51.
- 46 Cronier L, Crespín S, Strale PO, Defamie N, Mesnil M. Gap junctions and cancer: New functions for an old story. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11(2): 323-38.
- 47 Li X, Ionescu AV, Lynn BD, Lu S, Kamasawa N, Morita M, *et al.* Connexin47, connexin29 and connexin32 co-expression in oligodendrocytes and Cx47 association with zonula occludens-1 (ZO-1) in mouse brain. *Neuroscience* 2004; 126(3): 611-30.
- 48 Rao R. Occludin phosphorylation in regulation of epithelial tight junctions. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1165: 62-8.
- 49 You K, Xu X, Fu J, Xu S, Yue X, Yu Z, *et al.* Hyperoxia disrupts pulmonary epithelial barrier in newborn rats via the deterioration of occludin and ZO-1. *Respir Res* 2012; 13: 36.
- 50 Sapru MK, Gao JP, Walke W, Burmeister M, Goldman D. Cloning and characterization of a novel transcriptional repressor of the nicotinic acetylcholine receptor delta-subunit gene. *J Biol Chem* 1996; 271(12): 7203-11.
- 51 Liu LB, Liu XB, Ma J, Liu YH, Li ZQ, Ma T, *et al.* Bradykinin increased the permeability of BTB via NOS/NO/ZONAB-mediated down-regulation of claudin-5 and occludin. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 464(1): 118-25.
- 52 Ye Chun Ruan, Yan Wang, Nicolas Da Silva, Kim B, Diao RY, Hill E, *et al.* CFTR interacts with ZO-1 to regulate tight junction assembly and epithelial differentiation through the ZONAB pathway. *J Cell Sci* 2014; 127(20): 4396-408.