

·综述·

Daxx 亚细胞定位研究进展

陈苏芳, 朱翠明, 万艳平

Progress on the subcellular localization of Daxx

Su-Fang Chen, Cui-Ming Zhu and Yan-Ping Wan

[Abstract] As a highly conserved nuclear protein, death domain-associated protein (Daxx) plays an important role in transcriptional control, carcinogenesis, resistance to virus infection, and so on. Daxx can be localized in promyelocytic leukaemia protein oncogenic domains, nucleoplasm, nucleolus, cytoplasm, and heterochromatin. The subcellular localization of Daxx can be changed by modification or interacting with other proteins. Under cellular stress, Daxx can interact with many kinds of molecules, and thus affect its downstream signaling pathway. The purpose of this review was to discuss Daxx's subcellular localization in different conditions and its translocation between subcellular compartments.

Key words: Daxx, subcellular localization, translocation, stress

【摘要】 死亡域相关蛋白(death domain-associated protein, Daxx)是一种高度保守的核蛋白,在转录调控、致癌、抵抗病毒感染等方面有重要作用。Daxx 可定位于早幼粒细胞白血病蛋白核体、核质、核仁、胞浆和异染色质。Daxx 通过修饰与其他蛋白相互作用后能在亚细胞区室之间发生转位。应激条件下, Daxx 与多种分子相互作用并发生转位,进而影响下游信号通路。本文综述了 Daxx 在不同条件下的亚细胞定位及在各亚细胞区室之间的转位。

关键词: Daxx; 亚细胞定位; 转位; 应激

中图分类号: R329.2 **文献标识码:** A

文章编号: 1000-467X(2009)12-1333-04

南华大学病原生物学研究所,
湖南 衡阳 421001

*Institute of Pathogenic Biology,
University of South China,
Hengyang, Hunan, 421001,
P. R. China*

通讯作者:万艳平

Correspondence to: Yan-Ping Wan

Email: wanyy1991@yahoo
.com.cn

基金项目:湖南省自然科学基金
(No.06JJ4108);湖南省教育厅资
助项目(No.02C391)

Grants: Natural Science
Foundation of Hunan Province
(No. 06JJ4108); Education
Committee of Hunan Province
(No.02C391)

收稿日期:2009-04-01

修回日期:2009-07-18

死亡域相关蛋白(death domain-associated protein, Daxx)是 Yang 等^[1]在 1997 年发现的一种 Fas 死亡结构域结合蛋白,可激活 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路诱导细胞凋亡。它是一种核蛋白,主要与早幼粒细胞白血病蛋白(promyelocytic leukaemia protein, PML)相互作用共定位于 PML 核体(PML nuclear bodies, PML-NBs),也称作 PML 癌基因结构域(PML oncogenic domains, PODs),又称核结构域 10(nuclear domains 10, ND10)。Daxx 作为蛋白相互作用的一种转接子(adapter),调节多种细胞因子的转录,参与多种细胞反应。Daxx 是一种重要的调控蛋白,可与多种蛋白如 HDAC1、HDAC2、AR、Smad4、p53、Pax3、Axin 等相互作用。在应激状态下, Daxx 能与不同分子相互作用而调节多种应激反应基因的表达,这可能是细

胞在应激状态下的一种自我保护机制。本文就 Daxx 的亚细胞定位方面的研究进展做一综述。

1 Daxx 分子结构特征

Daxx 广泛分布于哺乳动物和人的正常细胞及肿瘤细胞,如肝、肾、心、293 细胞和 HeLa 细胞等,是一种高度保守的蛋白。鼠 Daxx 蛋白(mouse Daxx, mDaxx)由 739 个氨基酸组成,分子量为 81.4 ku;人 Daxx 蛋白(human Daxx, hDaxx)由 740 个氨基酸组成,分子量为 81.3 ku。hDaxx 与 mDaxx 氨基酸序列的同源性为 69%。hDaxx 基因全长约 315 kb,有 7 个外显子和 6 个内含子。由于转录后的不同修饰, hDaxx 分子有 3 种存在形式,其分子量分别为 70 ku、97 ku 和 120 ku。hDaxx 有 4 个结构域,即 2 个双螺旋结构域、1 个富含酸性氨基酸的结构域和 1 个富含

丝氨酸/脯氨酸/苏氨酸 (serine / proline / threonine, S/P/T) 的结构域, 这些结构域与 hDaxx 转录调控作用密切相关。其中, S/P/T 结构域能介导 Daxx 与多种分子的相互作用, 常被作为显相负性突变体来研究野生型 Daxx 的功能^[2]。

2 Daxx 亚细胞定位

Daxx 可存在于 PML-NBs、核质、核仁和胞浆等亚细胞区室。Daxx 通过修饰或与其他蛋白相互作用后能在各亚细胞区室之间发生转位, 从而发挥促凋亡或抗凋亡以及转录调控等生物学作用。

2.1 Daxx 定位 PML-NBs

Daxx 与小泛素修饰子-1 (small ubiquitin-like modifier-1, SUMO-1) 化的 PML 共定位于 PML-NBs, Daxx 和 PML 作为 PML-NBs 的主要蛋白质, 与 PML-NBs 球形结构的形成和维持以及其它蛋白在该区的定位密切相关。Lin 等^[3]通过免疫共沉淀试验首次在内源水平上发现 Daxx 能与 SUMO-1 化的 PML 结合并共定位于 PML-NBs。As₂O₃ 能增强 PML SUMO 化, 使 Daxx 定位到 PML-NBs。Daxx 通过其 SUMO 相互作用基序 (SUMO-interacting motif, SIM) 733I-I-V-L-S-D-S-D740 与 SUMO-1 分子表面由 β 折叠片 (aa 33-39) 和部分 α 螺旋 (aa 45-54) 形成的沟结合。不过, Jung 等^[4]发现 Daxx 是一个独立完整的核点状物, 不依赖于 PML 和 p53。Daxx 可能与 PML 一样是 PML-NBs 的支架蛋白。核内的 Daxx 是圈合 PML-NBs 各组分所必需的, 封闭 Daxx 的表达会导致 PML-NBs 解离。

2.2 Daxx 定位细胞核

Daxx 主要是一种核蛋白。将 HeLa 细胞分成胞浆、有丝分裂染色体片段等组分, 发现 Daxx 主要在核组分中。将 NIH-3T3 鼠成纤维细胞细分成核、胞浆、低密度微粒体、高密度微粒体和胞浆膜组分, 也发现 Daxx 主要聚集在核中, 仅一小部分出现在低密度微粒体中。用免疫荧光检测 3T3 成纤维细胞内源 Daxx, 发现荧光主要位于胞核, 而在胞浆中仅有微弱的斑点状荧光^[5]。

2.3 Daxx 定位核仁

在人类肿瘤细胞系中, p14^{ARF}

(ARF) 主要定位于核仁, 是一种肿瘤抑制因子, 在肿瘤发生、细胞凋亡和原癌基因活化方面具有非常重要的作用。Ivanchuk 等^[6]研究发现在内源表达水平上, 替代阅读框架 (alternative reading frame, ARF) 的 N 端能与 Daxx 的 N 端结合并共定位于核仁。Daxx N 端 (391-398 aa) 可能是其核仁定位信号。另外, 对转染的 U2OS 细胞进行免疫荧光分析, 结果显示 Daxx 和 ARF、人双微体 2 (human double minute 2, HDM2) 三者形成复合物, 且部分共定位于核仁及核仁外周点状结构。ARF 能促进 HDM2 SUMO 化, 而 ARF 和 Daxx 共表达时 Daxx 却抑制 ARF 介导的 HDM2 SUMO 化。我们推测 ARF 诱导的 Daxx 核仁定位很可能对 ARF 活性调节有重要作用并影响下游的信号途径。ARF 诱导 Daxx 泛素化和 SUMO 化, 提示应激状态下, Daxx 的翻译后修饰对其活性调节很重要; HDM2 和 Daxx 共表达也诱导 Daxx 泛素化, 这表明 Daxx 可能是 HDM2 E3 连接酶的底物之一; 三者共表达时 Daxx 泛素化增强。此外, Daxx 能与核仁蛋白 MSP58 (microspherule protein of 58 ku) 相互作用而定位到核仁^[7]。

2.4 Daxx 定位胞浆

Fas 死亡结构域可活化凋亡信号调控激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1), ASK1 能够促使 Daxx 从核内转位至胞浆, 从而与 Fas 死亡结构域作用, 经 Fas-Daxx-ASK1-JNK1 信号通路介导细胞凋亡^[1]。Sharma 等^[8]的研究结果与之相反, 他们发现在 CRL2571 细胞中, 4-羟壬烯醛 (hydroxynonenal, HNE) 处理诱导 Daxx 快速稳定的上调。而用 SiRNA 干扰 Daxx 表达后, CRL2571 细胞对有毒性的 Fas 抗体诱导的凋亡变得敏感。这说明 Daxx 与 Fas 结合对 Fas 介导的凋亡信号通路不是必需的。Awasthi 等^[9]进一步的研究证明 HNE 与 Daxx 结合并诱导 Daxx 从细胞核转位至胞浆, 使 Daxx 在胞浆中与 Fas 结合并抑制凋亡。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 是一种神经毒素, 能引起小鼠的多巴胺能细胞丢失。在脑中 MPTP 被多

巴胺能神经元氧化成 MPP⁺, MPP⁺ 与多巴胺转运蛋白有高亲和力, 能被选择性摄入多巴胺能神经元中。Karunakaran 等^[10]用 MPP⁺ 处理人神经母细胞瘤 12 h 后, 发现 Daxx 从细胞核转位到胞浆。在 MPP⁺ 处理前 1 h 用 N-乙酰半胱氨酸或 α -硫辛酸处理可抑制 Daxx 的转位。在小鼠体内, MPTP 给药也可看到 Daxx 的相似转位; Daxx 在黑质致密部神经元从胞核转位到胞浆, 这首次证明了 Daxx 在体内的转位及其功能。MPTP 暴露激活小鼠 ASK1, 导致下游激酶促分裂原活化蛋白激酶 4 (mitogen activated protein kinase 4, MKK4, 也称 SEK1) 和 JNK 磷酸化。Daxx 可能通过 ASK1-SEK1-JNK1 途径被磷酸化, 从而向胞浆转位。DJ-1 是一种氧化还原敏感的蛋白, 存在于家族性帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 中。正常情况下, DJ-1 与 Daxx 相互作用可阻止 Daxx 从胞核向胞浆转位, 使 ASK1 的活性保持正常水平, 对细胞起保护作用。若 DJ-1 发生突变 (如 L166P), Daxx 可从胞核向胞浆转位继而诱导凋亡, 这可能是 PD 的致病机制之一^[11]。MPTP 暴露能下调核内及核外区室 DJ-1 的水平。所以很可能核内低水平的 DJ-1 导致其与 Daxx 分离, 从而引起 DJ-1 转位, 在胞浆与 ASK1 作用引起死亡级联反应^[10]。

2.5 Daxx 定位异染色质

在 PML^{-/-}细胞中, Daxx 与致密染色质结合; 转染质粒过表达 PML, 能重新募集 Daxx 到 PML-NBs。 α 地中海贫血/X 连锁智力低下综合征蛋白 (α -thalassaemia/mental retardation syndrome X-linked, ATRX) 是 SNF2 家族成员之一, 是依赖 ATP 的染色质修饰蛋白。通过 ATRX 磷酸化介导, Daxx 与 ATRX 形成复合物。由此 ATRX 在 G₁/G₂ 期沉积于 PML-NBs, 且在 S 期末聚集 Daxx 到致密异染色质^[12]。Daxx 也能和组蛋白去乙酰化酶 2 (histone deacetylase 2, HDAC2) 及核心组蛋白和染色质相关蛋白 Dek 结合。Daxx 与染色质的结合对其转录抑制功能起关键作用^[5]。

2.6 Daxx 定位的调控

Daxx 通过修饰或是与其他蛋白相互作用而在各亚细胞区室之间发生转

位。Daxx 的 N 端与 ARF 的 N 端结合且共定位核仁, ARF 可诱导 Daxx SUMO 化, 推测 Daxx N 端的定位可能受 SUMO 化影响, 这仍需进一步的证实^[6]。当 PML 缺乏或 PML 未被 SUMO-1 修饰时, Daxx 可从 PML-NBs 转位至致密染色质。当 PML 恢复正常时, Daxx 又可重新定位到 PML-NBs。当细胞被某些病毒感染后, 病毒蛋白(如腺病毒 E1B 55 ku 癌蛋白^[13])可引起 PML-NBs 的解散, 其球形结构发生改变, 使 Daxx 不能与 PML 作用定位于 PML-NBs, 而是定位到染色质, 这样有利于病毒在 PML-NBs 沉积, 使病毒基因在该区进行复制和转录。核转运蛋白 Importins 能与胞浆内各种货物蛋白结合从而通过核孔复合体将其运输到核内, Yeung 等^[2]发现 Importin $\alpha 3$ 能介导 Daxx 的核输入, Daxx 通过核定位信号(nuclear localization signal, NLS)1 和 NLS2 与 Importin $\alpha 3$ 上的两个 NLS 结合位点相互作用, 且 NLS2 是其主要结合位点。Daxx 主要位于核内, 但它能与多种蛋白相互作用并转位至胞浆, 如 ASK1^[1]、HNE^[9]、JNK 等^[10]能促使 Daxx 从核内转位至胞浆。而热休克蛋白 HSP70 C 末端相互作用蛋白(C-terminus of Hsp70-interacting protein, CHIP)^[14]则可抑制 Daxx 转位到胞浆。CHIP 是一个辅伴侣分子和泛素连接酶, 野生型 CHIP 表达抑制 Daxx 转位到胞浆。CHIP 能引起 ASK1 泛素化降解, 从而诱导胞浆内 Daxx 减少, 核内 Daxx 增多。Daxx 在胞浆激活 ASK1, 当 ASK1 减少时 Daxx 重新定位到核内发挥抗凋亡作用。DJ-1 与 Daxx 相互作用也可抑制 Daxx 向胞浆转位^[11]。

3 Daxx 在应激状态下的定位及调控

在应激状态下, 通过与不同分子相互作用, Daxx 的表达和定位发生变化, 进而影响下游信号通路。Daxx 发生的这些变化可能是细胞在应激状态下的一种自我保护反应。

3.1 葡萄糖缺乏应激

染色体区域维持因子 1(chromosomal region maintenance 1, CRM1) 是 β 核浆转运蛋白家族(β -

karyopherin family)的成员之一, 介导蛋白的核输出。Song 等^[15]研究表明当葡萄糖缺乏时 CRM1 与 Daxx 结合介导 Daxx 向胞浆转位。Daxx 通过细胞核输出信号(nuclear export signal, NES)(aa 565-575)与 CRM1 结合。他们还发现 Daxx 621 位色氨酸可能通过范德华力与 C 端 α 螺旋组成的疏水区作用遮蔽 Daxx 的 NES, 从而抑制其与 CRM1 结合。第 667 位的丝氨酸磷酸化能破坏这种作用, 从而暴露 NES, 促进 Daxx 和 CRM1 结合; 且这对 Daxx 向胞浆转位及之后与 ASK1 结合是必需的。

3.2 氧化应激

4-HNE 是氧化应激时脂质过氧化的主要产物之一, 是一个信号小分子, 参与细胞周期调控和许多基因的表达调控。4-HNE 浓度高时可诱导多种细胞凋亡。HNE 诱导 Daxx 从核内转位到胞浆, Daxx 在胞浆中与 Fas 结合从而抑制其介导的凋亡, 这可能是细胞在应激状态下的一种保护性机制^[9]。Jung 等^[4]的研究显示化学缺氧(chemical hypoxia, CH)处理 H9c2 细胞诱导 Daxx 表达并转位至胞浆, 在 L6 细胞、HeLa 细胞、中国仓鼠肺成纤维细胞 PS120 和新生大鼠心肌细胞中也是如此。他们进一步用出核转运抑制剂细霉菌 B(leptomycin B, LMB)和定位细胞不同区域的 Daxx 突变体对 Daxx 亚细胞定位进行研究。在 H9c2 细胞, Daxx (W621A)和 Daxx (S667A)突变体分别位于胞浆和胞核, 且定位不受 CH 影响。但在 CH 条件下, LMB 处理能阻止 Daxx 突变体和内源 Daxx 的核输出。LMB 处理 H9c2 细胞或转染野生型(WT)Daxx 或 Daxx (S667A)都能抑制 CH 诱导的细胞死亡, 但转染 Daxx (W621A)却使细胞对之更加敏感。在 HeLa 细胞中也是如此。他们还发现 CH 条件下, 转染 (WT)Daxx 或 Daxx (S667A)都能抑制 JNK 活化, 而转染 Daxx (W621A)却能激活 JNK(无论不存在 CH), 这说明核内 Daxx 抑制 JNK, 而胞浆 Daxx 却能激活 JNK。阻断 JNK 活化能抑制 Daxx 的核输出, 阻断 Daxx 的核输出则抑制 JNK 活化, 两者之间形成正反馈回路。他们的

另一项研究^[16]发现 Na^+/H^+ 交换蛋白-1(sodium hydrogen exchanger isoform-1, NHE1)与 Daxx 相互作用介导 CH 诱导的细胞死亡。埃兹蛋白/根蛋白/膜突蛋白(ezrin/radixin/moesin, EMR)能与 NHE1 结合, 使 NHE1 定位在肌动蛋白细胞骨架, 激活 PI3K/Akt-1 细胞生存信号通路。Daxx 也能与 NHE1 结合, 且在缺血、CH、葡萄糖缺失等应激条件下明显增强。在 CH 条件下, Daxx 从胞核输出并和 NHE1 在胞浆共定位, 从而阻断 ERM 与 NHE1 结合, 抑制 ERM $\rightarrow$ PI3K $\rightarrow$ Akt-1 通路活化。Daxx-NHE1 相互作用提高 NHE1 介导的 H^+ 运输速率, 提升胞内 Ca^{2+} 水平, 导致细胞死亡。用分别定位胞核、胞浆的 Daxx 突变体转染 PS120/NHE1 细胞, 发现只有胞浆 Daxx 能与 NHE1 共定位, 这说明 Daxx 的亚细胞定位影响 Daxx-NHE1 的相互作用。

在未处理的 THP-1 巨噬细胞中, Daxx 表达量低且主要定位于胞浆; 用氧化修饰低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, oxLDL)处理 THP-1 分化形成的巨噬细胞, Daxx 在核内的含量由 8%增至 59%, 这说明 oxLDL 诱导 Daxx 从胞浆转运至核内。而普罗布考(Probucol)能有效抑制 oxLDL 对 Daxx 的诱导, 也抑制 Daxx 向核内转运^[17]。

肽基脯氨酰异构酶(peptidyl-prolyl isomerase, Pin1)是多个致癌信号通路的关键效应分子, 在多种人类肿瘤中过表达, 如在宫颈癌细胞株及宫颈癌组织中存在 Pin1 基因扩增和蛋白过表达^[18]。Pin1 能催化磷酸化的 Ser/Thr-Pro 基序发生顺反异构, 导致功能改变。Ryo 等^[19]发现在 A172 恶性胶质瘤细胞中过表达 Pin1 时, Daxx 在 mRNA 水平上没有变化, 但在蛋白水平上减少, 这表明 Pin1 影响 Daxx 的稳定性; 进一步的研究发现 Pin1 与 Daxx 上磷酸化 Ser178-Pro 基序结合, 并促进 Daxx 通过泛素蛋白酶体途径降解, 从而抑制氧化应激诱导的凋亡; 他们还发现无 H_2O_2 刺激时, Pin1 和 Daxx 共定位 PML-NBs; 当 H_2O_2 刺激时, 两者都有部分转位到胞浆。

4 结 语

Daxx 是一种多功能蛋白,可定位于 PML-NBs、核质、核仁和胞浆等亚细胞区室。Daxx 可在各亚细胞区室之间发生转位,并影响其下游的信号通路。Daxx 能调节多种应激反应基因的表达,同时 Daxx 的表达和定位也发生变化。Daxx 的亚细胞定位影响其生物学活性,但究竟 Daxx 的定位怎样影响其功能?两者之间是怎样的关系?目前尚无定论,仍有待作进一步的深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Yang X, Khosravi-Far R, Chang HY, et al. Daxx, a novel Fas-binding protein that activates JNK and apoptosis [J]. *Cell*, 1997,89(7):1067-1076.
- [2] Yeung PL, Chen LY, Tsai SC, et al. Daxx contains two nuclear localization signals and interacts with importin alpha3 [J]. *J Cell Biochem*, 2008,103(2):456-470.
- [3] Lin DY, Huang YS, Jeng JC, et al. Role of SUMO-interacting motif in Daxx SUMO modification, subnuclear localization, and repression of sumoylated transcription factors [J]. *Mol Cell*, 2006,24(3):341-354.
- [4] Jung YS, Kim HY, Lee YJ, et al. Subcellular localization of Daxx determines its opposing functions in ischemic cell death [J]. *FEBS Lett*, 2007,581(5):843-852.
- [5] Lindsay CR, Morozov VM, Ishov AM. PML NBs (ND10) and Daxx: from nuclear structure to protein function [J]. *Front Biosci*, 2008,13:7132-7142.
- [6] Ivanchuk SM, Mondal S, Rutka JT. p14ARF interacts with DAXX: effects on HDM2 and p53 [J]. *Cell Cycle*, 2008,7(12):1836-1850.
- [7] Shih HM, Chang CC, Kuo HY, et al. Daxx mediates SUMO-dependent transcriptional control and subnuclear compartmentalization [J]. *Biochem Soc Trans*, 2007,35(Pt 6):1397-1400.
- [8] Sharma R, Sharma A, Dwivedi S, et al. 4-Hydroxynonenal self-limits fas-mediated DISC-independent apoptosis by promoting export of Daxx from the nucleus to cytosol and its binding to Fas [J]. *Biochemistry*, 2008,47(1):143-156.
- [9] Awasthi YC, Sharma R, Sharma A, et al. Self-regulatory role of 4-hydroxynonenal in signaling for stress-induced programmed cell death [J]. *Free Radic Biol Med*, 2008,45(2):111-118.
- [10] Karunakaran S, Diwakar L, Saeed U, et al. Activation of apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1) and translocation of death-associated protein, Daxx, in substantia nigra pars compacta in a mouse model of Parkinson's disease: protection by alpha-lipoic acid [J]. *FASEB J*, 2007,21(9):2226-2236.
- [11] Junn E, Taniguchi H, Jeong BS, et al. Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005,102(27):9691-9696.
- [12] Ishov AM, Vladimirova OV, Maul GG. Heterochromatin and ND10 are cell-cycle regulated and phosphorylation-dependent alternate nuclear sites of the transcription repressor Daxx and SWI/SNF protein ATRX [J]. *J Cell Sci*, 2004,117(Pt 17):3807-3820.
- [13] Wan YP, Wu YM, Zhu CM, et al. Transcriptional repression of hDaxx enhanced by adenovirus 12 E1B 55-kDa oncoprotein interacting with hDaxx [J]. *Chin Med J*, 2004,117(5):753-757.
- [14] Hwang JR, Zhang C, Patterson C. C-terminus of heat shock protein 70-interacting protein facilitates degradation of apoptosis signal-regulating kinase 1 and inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1-dependent apoptosis [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2005,10(2):147-156.
- [15] Song JJ, Lee YJ. Tryptophan 621 and serine 667 residues of Daxx regulate its nuclear export during glucose deprivation [J]. *J Biol Chem*, 2004,279(29):30573-30578.
- [16] Jung YS, Kim HY, Kim J, et al. Physical interactions and functional coupling between Daxx and sodium hydrogen exchanger 1 in ischemic cell death [J]. *J Biol Chem*, 2008,283(2):1018-1025.
- [17] Su B, Yang YB, Tuo QH, et al. Anti-apoptotic effects of probucol are associated with downregulation of Daxx expression in THP-1 macrophage [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007,21(1):37-45.
- [18] 李红雨,徐茜,朱涛,等. 宫颈癌细胞株和宫颈上皮组织中 Pin1 和 Cyclin D1 的表达及临床意义 [J]. *癌症*, 2006,25(3):367-372.
- [19] Ryo A, Hirai A, Nishi M, et al. A suppressive role of the prolyl isomerase Pin1 in cellular apoptosis mediated by the death-associated protein Daxx [J]. *J Biol Chem*, 2007,282(50):36671-36681.

[编辑:庄爱华;校对:甘可建]