

Pin1在动脉粥样硬化及血管平滑肌细胞衰老中的作用

梁卫^{1*} 吕磊² 王鹏¹ 张雪¹ 袁凯¹ 李茂然¹ 张纪蔚¹ 孟秋蓉¹

(¹上海交通大学医学院附属仁济医院南院血管外科, 上海 201112;

²上海交通大学医学院附属仁济医院血管外科, 上海 200127)

摘要 血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的衰老与动脉粥样硬化的发生和发展有密切关联, 但研究者对其潜在机制所知甚少。肽基脯氨酰异构酶(peptidyl-prolyl isomerase, Pin1)在人类癌细胞中普遍过表达, 参与调节细胞的生长与凋亡。然而, 到目前为止, Pin1在VSMC衰老调节中的作用还是未知。该研究运用蛋白质印迹实验证实了在人体动脉粥样硬化的VSMC中Pin1蛋白水平下调($P<0.05$), 同时, p53、p21、Gadd45a以及p65的表达水平增加($P<0.05$)。经 β -半乳糖苷酶染色法证实, 动脉粥样硬化的VSMC衰老增加。腺病毒介导的Pin1过表达下调p53、p21、Gadd45a以及p65的表达。研究结果表明, Pin1介导的VSMC衰老是多信号因子参与的反应, 提示Pin1是VSMC衰老调节机制中的关键因子。同时, 该研究可能提供了一个调控动脉粥样硬化病理过程的新靶点。

关键词 肽基脯氨酰异构酶; 动脉粥样硬化; 血管平滑肌细胞; 衰老

The Role of Pin1 in the Atherosclerosis and Senescence of Vascular Smooth Muscle Cell

Liang Wei^{1*}, Lü Lei², Wang Peng¹, Zhang Xue¹, Yuan Kai¹, Li Maoran¹, Zhang Jiwei¹, Meng Qiurong¹

(¹Department of Vascular Surgery, South Campus, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201112, China; ²Department of Vascular Surgery, Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

Abstract The senescence of vascular smooth muscle cell (VSMC) is greatly related to the pathologic progression of atherosclerosis. However, little is known about the mechanisms behind. Peptidyl-prolyl isomerase (Pin1) is prevalently overexpressed in human cancers. It is implicated to regulate the growth and apoptosis of cell. Thus far, no role of Pin1 has been described in modulating the senescence of VSMC. The method of Western blot was used to confirm the protein level of Pin1 decreased in human atherosclerotic VSMC ($P<0.05$). The expressions of proteins such as p53, p21, growth arrest and DNA-damage-inducible protein 45- α (Gadd45a), p65 were significantly up-regulated ($P<0.05$). Meanwhile, the method of β -galactosidase staining was used to confirm that the senescence of atherosclerotic VSMC was more serious than normal VSMC. Adenoviral-mediating Pin1 overexpression led to down-regulation of p53, p21, Gadd45a, p65. These findings indicated that the senescence of VSMC mediated by Pin1 was an integrated response to diverse signals. Our study may provide a novel target for regulation and control of atherosclerosis.

Keywords Pin1; atherosclerosis; VSMC; senescence

收稿日期: 2018-06-04 接受日期: 2018-07-30

上海市卫计委课题(批准号: 201440521)资助的课题

*通讯作者: Tel: 13501611993, E-mail: liangwei1375@renji.com

Received: June 4, 2018 Accepted: July 30, 2018

This work was supported by the Program of Shanghai Municipal Health Planning Commission (Grant No.201440521)

*Corresponding author. Tel: +86-13501611993, E-mail: liangwei1375@renji.com

网络出版时间: 2018-10-08 15:45:18

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181008.1545.002.html>

细胞衰老限制了正常细胞的增殖,表现出一系列形态学和生理学上的改变,如形态上增大而扁平、酸性 β -半乳糖苷酶活性增强以及基因表达模式改变等^[1-2]。尽管动脉粥样硬化被认为是慢性炎症性疾病,许多潜在机制参与其中,但是越来越多的证据提示,血管壁细胞的衰老在动脉粥样硬化中起重要作用^[3]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)作为血管壁最丰富的固有细胞,在动脉粥样硬化的病理进程中扮演主要角色^[4-5]。

肽基脯氨酰异构酶(peptidyl-prolyl isomerase, Pin1)是唯一能使特定的磷酸化丝氨酸/苏氨酸蛋白肽键发生异构的酶,能诱导靶蛋白发生构象改变,代表了一种新的蛋白质功能调节的信号传导机制。该机制被严格控制,只在某一范围内的生理及病理情况下发挥作用^[6-7]。Pin1发挥分子计时器的功能,严格控制细胞周期进程及细胞分裂,进而调节细胞衰老^[1,8]。

研究表明,Pin1在阿尔茨海默病和许多癌症的发病机理中充当重要的调节因子^[9]。我们的研究揭示,Pin1在调节VSMC增殖中发挥促进作用^[10-11],但其在VSMC衰老中的作用还未被研究。有趣的是,在最近的研究中,本课题组在动脉粥样硬化的VSMC中观察到了Pin1表达水平的下调,同时伴有VSMC衰老程度的增加。因此,我们试图确定Pin1表达下调对人体VSMC衰老的作用以及由此造成的在动脉粥样硬化上的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

VSMC由本实验室对股动脉组织进行原代培养所得^[10]。股动脉组织标本来自于6位于2012年5月~2013年7月期间在上海仁济医院接受股腘动脉人工血管转流手术的严重动脉粥样硬化患者(年龄53~83岁,平均年龄64岁)。无动脉粥样硬化病变的股动脉标本来自5位捐献者(年龄42~78岁,平均年龄63岁),他们在2012年5月~2014年6月期间因下肢严重创伤在仁济医院接受了截肢手术。所有参与的患者皆签署了知情同意书。此实验方案通过仁济医院伦理委员会批准。

1.2 试剂

抗Pin1抗体、抗p53抗体、抗p21抗体、抗Gadd45a、抗Gadd45b、抗p65抗体以及抗 β -肌动蛋白抗体购自英国Abcam公司;表达Pin1的腺病毒(Ad-

Pin1)及对照的腺病毒(Ad-LacZ)购自上海吉凯基因化学技术有限公司。

1.3 细胞培养

轻柔地从血管上分离掉外膜和内膜细胞,将VSMC用组织贴片法进行培养,培养于DMEM完全培养基中,内含10%胎牛血清及100 U/mL青霉素和100 μ g/mL链霉素,置于37 $^{\circ}$ C、5.0% CO_2 及饱和湿度的培养箱中。在所有实验之前,细胞在DMEM培养基上经过了24 h的血清饥饿处理。

1.4 运用蛋白质印迹分析法检测人体动脉粥样硬化病变的VSMC中Pin1的表达

蛋白质印迹实验根据前述的标准方案^[10]来实施。主要抗体为抗Pin1抗体(Abcam, Cambridge, MA)。 β -肌动蛋白免疫印迹作为内参照。

1.5 利用 β -半乳糖苷酶染色法检测动脉粥样硬化病变和正常血管组织中VSMC的衰老情况

细胞在磷酸盐缓冲液(PBS)中冲洗两次,在37 $^{\circ}$ C、4%的多聚甲醛中固定10 min,然后再用PBS冲洗两次,然后于37 $^{\circ}$ C下在衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -Gal)染色溶液[1 mg/mL X-Gal、5 mmol/L亚铁氰化钾、150 mmol/L NaCl、2 mmol/L MgCl_2 、40 mmol/L柠檬酸盐(用 NaH_2PO_4 滴定至pH6.0)]中培养24 h。

1.6 蛋白质印迹分析法检测VSMC和过表达Pin1的人体动脉粥样硬化病变的VSMC中p53/p21/Gadd45a通路以及NF- κ B通路关键蛋白的表达

过表达Pin1的腺病毒(Ad-Pin1)和对照的腺病毒(Ad-LacZ)购自上海吉凯基因化学技术有限公司。如前所述,在无血清的DMEM培养基上进行了6 h的VSMC转导^[12]。蛋白质印迹实验根据前述的标准方案^[10]来实施。主要抗体为抗p53抗体、抗p21抗体、抗Gadd45a抗体、抗Gadd45b抗体、抗p65抗体以及抗 β -肌动蛋白抗体(Abcam, Cambridge, MA)。 β -肌动蛋白免疫印迹作为内参照。

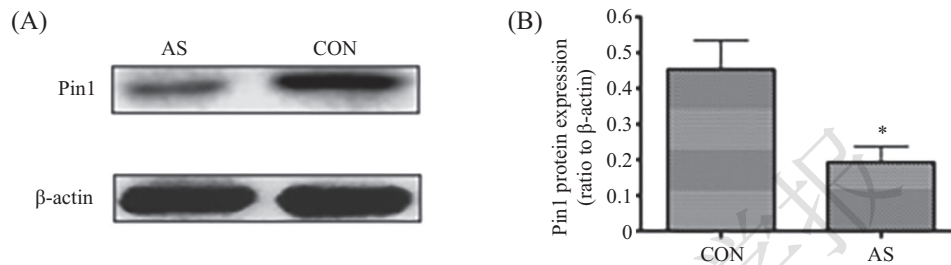
1.7 数据统计

实验数据以mean $\pm$ S.D.形式表示。运用D'Ago-stino和Pearson多项性检验对正态分布进行了检验。如果结果呈正态分布,那么对两组间差异进行Student's *t*检验,求得未配对均值;两组以上的差值进行方差分析后进行Bonferroni's多重比较分析检验。如果结果不服从正态分布,那么差异将分别由Mann-Whitney或Kruskal-Wallis检验以及Dunn's事后分析来进行比较。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 人体动脉粥样硬化病变的VSMC中Pin1表达下调

由于动脉段包括了不同类细胞构成的内膜、中膜和外膜, 我们培养了来自人体动脉粥样硬化的股动脉及正常股动脉的VSMC(2~3代)。通过蛋白印迹分析发现, 与正常VSMC相比, 动脉粥样硬化中的VSMC Pin1蛋白表达明显下调(图1A和图1B)。

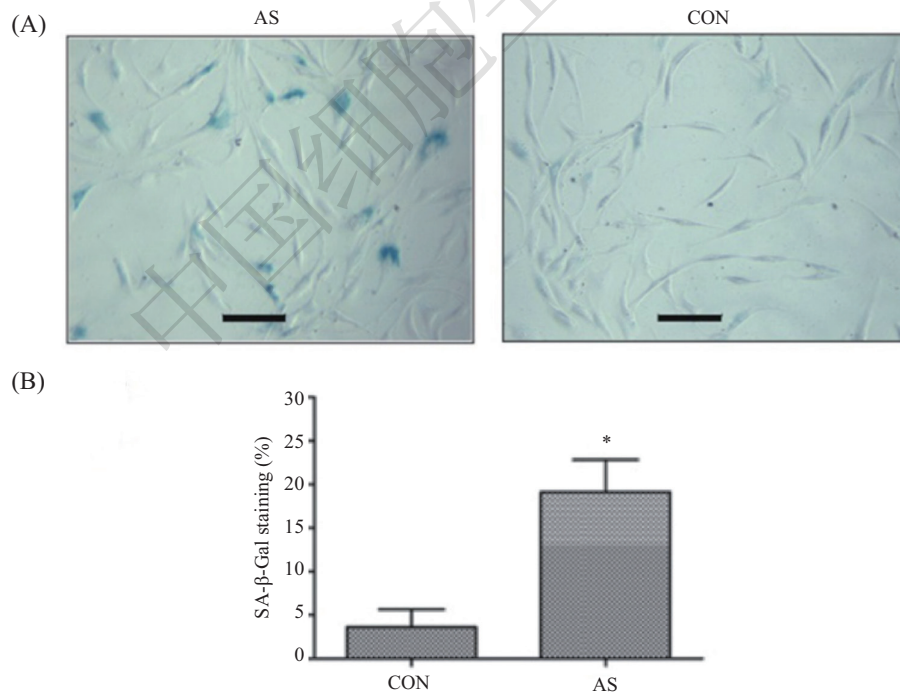


A: Pin1在人体动脉粥样硬化的VSMC(AS)中和正常VSMC(CON)中的蛋白质印迹, β -肌动蛋白作为内参照; B: 柱形图表示蛋白质印迹的相对光密度值。数据来自3个独立实验, 表示为均值 $\pm$ 标准差, $*P<0.05$, 与正常对照组相比。

A: Western blot of Pin1 in human atherosclerotic VSMC (AS) and normal VSMC (CON). β -actin serves as an internal reference. B: bar graph shows the relative optical density values of the Western blot. Data from three independent experiments were expressed as mean $\pm$ S.D., $*P<0.05$ compared to control group.

图1 Pin1在人正常股动脉组织和动脉粥样硬化的VSMC中的表达

Fig.1 The expression of Pin1 in human normal femoral artery tissue and atherosclerotic VSMC

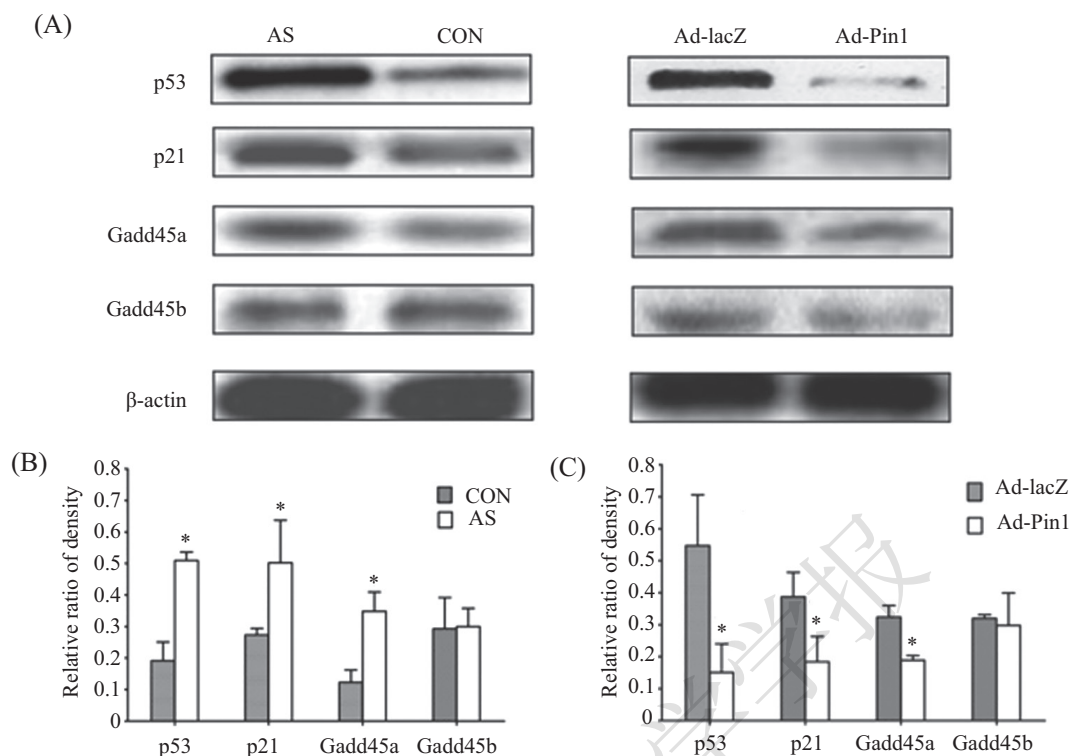


A: 将来自人体动脉粥样硬化股动脉(AS)和正常股动脉(CON)的VSMC行SA- β -Gal染色, 标尺=20 μ m; B: 阳性染色的细胞百分比计数。SA- β -Gal法显示在动脉粥样硬化的VSMC中细胞衰老程度增加。所有数据来自3个独立的实验并且表示为均值 $\pm$ 标准差, $*P<0.05$, 与正常对照组相比。

A: VSMC from human atherosclerotic femoral artery (AS) and normal femoral artery (CON) were stained for detection of SA- β -Gal, scale bars=20 μ m; B: percentage count of positively stained cells. The SA- β -Gal method showed an increased degree of cellular senescence in atherosclerotic VSMC. All data were from three independent experiments and expressed as mean $\pm$ S.D., $*P<0.05$ compared to control group.

图2 在体外Pin1对VSMC衰老的影响

Fig.2 Effect of Pin1 on VSMC senescence *in vitro*



A: 左边的条带表示的是动脉粥样硬化中VSMC及正常的VSMC的典型蛋白质印迹, 右边的条带呈现的是经48 h Ad-LacZ或Ad-Pin1转染的动脉粥样硬化VSMC的典型蛋白质印迹, β -肌动蛋白作为内参照。B: 柱形图表示蛋白质印迹的相对密度值。C: 柱形图表示蛋白质印迹的相对密度值。数据来自3个独立的实验, 表示为均数 $\pm$ 标准差, * $P < 0.05$, 与CON相比或与Ad-LacZ相比。

A: the left band represented a typical Western blot of VSMCs and normal VSMCs in atherosclerosis. The right band presented a typical Western blot of atherosclerotic VSMC transfected with Ad-LacZ or Ad-Pin1 for 48 h. β -actin served as an internal reference. B: bar graph showed the relative density value of the Western blot. C: bar graph showed the relative density value of the Western blot. Data from three independent experiments, expressed as mean $\pm$ S.D., * $P < 0.05$ compared to CON or Ad-LacZ group.

图3 在VSMC中Pin1对p53、p21、Gadd45a和Gadd45b的作用

Fig.3 Effect of Pin1 on p53, p21, Gadd45a and Gadd45b in VSMC

2.3 Pin1通过调节p53、p21和Gadd45a来介导VSMC衰老

为了进一步探究Pin1抑制VSMC衰老的机制, 我们检测了VSMC中一些重要的衰老调节因子。如图3所示, 蛋白质印迹法显示, 在动脉粥样硬化的VSMC中, p53、p21和Gadd45a的蛋白水平增加, 同时伴有Pin1表达的下调。然而, 在动脉粥样硬化的VSMC中Gadd45b的表达没有变化。我们进一步研究发现, 在动脉粥样硬化的VSMC中, Pin1的过表达引起了p53、p21、Gadd45a蛋白水平的显著下降, 而Gadd45b的表达基本没有改变, 同时VSMC衰老程度降低。综合以上可知, Pin1通过p53/p21/Gadd45a途径来调节VSMC的衰老。

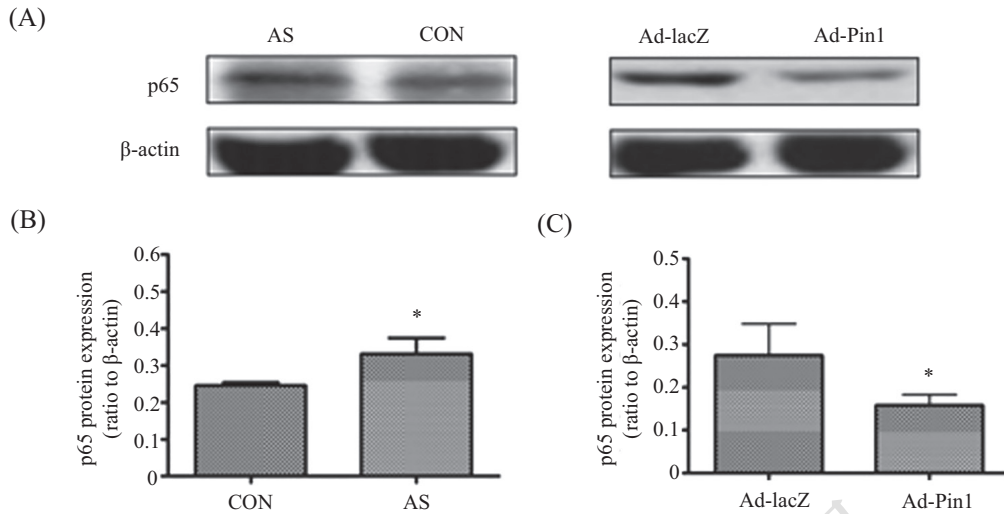
2.4 NF- κ B途径也参与Pin1对VSMC衰老的调节

由于Pin1在调节NF- κ B蛋白亚家族稳定性和活性中的重要作用^[13], 我们假设在VSMC衰老中p65的表达或许也受Pin1的调节。实际上, 蛋白质印迹法

结果显示, 在动脉粥样硬化的VSMC中p65表达上调与Pin1的下调有关, 同时, 当Pin1过表达时p65下调(图4)。因此, 蛋白质印迹法的结果表明, Pin1的表达与p65的表达密切相关, 即p65对VSMC衰老的调节是受Pin1调控的。然而, 在VSMC中p65的表达如何被Pin1调控仍然有待研究。

3 讨论

根据目前的研究, 我们认为, Pin1表达水平的下调很可能是促进VSMC衰老及动脉粥样硬化的一个因素。我们阐述了人体动脉粥样硬化VSMC中Pin1表达的下调及其与VSMC衰老的关系。本课题组的实验数据显示, 相比于正常情况, 动脉粥样硬化的VSMC中Pin1蛋白表达水平明显下调, 同时动脉粥样硬化的VSMC中SA- β -Gal染色阳性的细胞比例明显增加。为了进一步探究Pin1抑制VSMC衰老的机制, 我们检测了VSMC中一些重要的衰老调节



A: 左边的条带呈现的是动脉粥样硬化中VSMC及正常的VSMC的典型蛋白质印迹, 右边的条带表示的是经48 h Ad-LacZ或Ad-Pin1转染的动脉粥样硬化VSMC的典型蛋白质印迹, β -肌动蛋白作为内参照。B: 柱形图表示蛋白质印迹的相对密度值。C: 柱形图表示蛋白质印迹的相对密度值。数据来自3个独立的实验, 表示为均值 $\pm$ 标准差, $*P<0.05$, 与CON相比或与Ad-LacZ相比。

A: the left band presented a typical Western blot of VSMCs and normal VSMCs in atherosclerosis. The right band showed a typical Western blot of atherosclerotic VSMC transfected with Ad-LacZ or Ad-Pin1 for 48 hours. β -actin served as an internal reference. B: bar graph showed the relative density value of the Western blot. C: bar graph showed the relative density value of the Western blot. Data from three independent experiments, expressed as mean $\pm$ S.D., $*P<0.05$ compared to CON or Ad-LacZ group.

图4 VSMC中Pin1对p65的作用
Fig.4 Effect of Pin1 on p65 in VSMC

因子。结果表明, 动脉粥样硬化的VSMC中, p53、p21和Gadd45a的蛋白水平明显增加。相反, 在动脉粥样硬化的VSMC中过表达Pin1导致p53、p21和Gadd45a的蛋白水平显著下降, 同时VSMC衰老程度降低。我们还发现, 相比正常VSMC, 动脉粥样硬化的VSMC中p65表达上调, 同时当Pin1过表达时p65下调, 表明Pin1可能通过调控p65参与调节VSMC的衰老。然而, 在VSMC中p65的表达如何被Pin1调控仍然有待研究。本课题组研究表明, Pin1可能通过影响p53/p21/Gadd45a通路以及NF- κ B通路来调控VSMC衰老, 为我们研究Pin1和动脉粥样硬化之间的潜在机制提供了新的视角。

Pin1在细胞衰老中发挥重要作用的证据已经逐渐清晰。例如, Toko等^[13]证实, 缺失Pin1会导致细胞周期停止和衰老, 同时Pin1过表达能促进心祖细胞分化并抑制其衰老。Wheaton等^[14]报道了人晚期成纤维细胞中Pin1抑制导致了衰老, 以及异常的Pin1表达阻止了BTG2介导的细胞衰老。但是, Pin1在VSMC衰老中的作用还没有被检测证实。在本实验中, 动脉粥样硬化的VSMC中Pin1表达的下调都支持我们关于Pin1促进VSMC衰老的假设。

为了探求Pin1抑制VSMC衰老的潜在机制, 我

们检测了Pin1对一些关键的介导细胞衰老的因子的影响。p53是一个重要的调控G₁和G₂/M期的细胞周期调节关键因子^[15]。研究表明, Pin1能够稳定肿瘤抑制因子p53以及调节p53相关的分子途径^[16]。Pin1和p53是密切相关的蛋白质, 它们存在于许多调控细胞增殖和转化的信号通路的交汇点上^[16-17]。p21是p53的一个转录靶基因, 依赖于直接与p53在p21调节区上游结合位点结合, p21蛋白是p53介导的G₁期停滞的最重要调控因子^[18]。Wulf等^[16]已经证实了Pin1通过p21启动子调控p53的稳定性和其转录活性。Wiegand等^[19]报道, 含胡桃醌或Pin1 siRNA的头颈部鳞状上皮细胞癌变细胞中, 抑制Pin1导致细胞周期抑制因子p21(WAF1/Cip1)升高, 伴随的G₂/M期细胞减少, 同时拥有碎片DNA的细胞比例增加。最近的一个研究发现, 在人衰老的二倍体成纤维细胞中p53优先聚集于生长停滞基因p21和Gadd45的启动子上^[20]。现有的事实表明, Gadd45家族(Gadd45a、Gadd45b和Gadd45g)作为压力传感器有不可或缺的重要作用, 其感受的压力包括来自基因毒性的、生理的以及致癌性的压力。最先被识别的Gadd45基因是Gadd45a, 编码一个普遍表达的蛋白质, 这个蛋白质与DNA损伤及细胞生长停滞和凋亡相关的压力信

号有关。这个蛋白质和这个基因小家族的其他两个基因成员参与多种与细胞损伤相关的反应,包括细胞周期检测、凋亡和DNA修复^[21-22]。重要的是,动脉粥样硬化的VSMC中p53、p21和Gadd45的蛋白水平随着Pin1下调而上升,并且当Pin1过表达时p53、p21及Gadd45的蛋白水平下降。然而,Gadd45b的表达水平仍然没有变化。这些发现提示,在某种程度上,Pin1或许是通过p53/p21/Gadd45a途径来介导VSMC衰老。但是,由于Pin1是否是直接影响这些关键的调控因子还未知,所以确切的机制仍然有待探究。

除了p53和Pin1的相互作用,p65最近也被认为是Pin1作用的靶点^[23-25]。关于NF- κ B,已经证实Pin1与p65的模体pThr254-Pro特异性结合,抑制它的结合可以抑制IkB α ,促进核转位和增加p65稳定性^[26]。根据前面的研究,我们已经检测到在动脉粥样硬化的VSMC中伴随着Pin1表达的下调,p65蛋白水平增高。在动脉粥样硬化的VSMC中,过表达的Pin1引起了p65表达的下降。所有的结果表明,Pin1通过活化NF- κ B通路来调节VSMC衰老,并且在动脉粥样硬化中扮演重要角色。当然,这些调控VSMC衰老的信号级联反应是通过怎样的机制作用的将是一个新的值得进一步探索的研究领域。

综上,VSMC衰老或许对动脉粥样硬化的形成和进展期斑块的稳定性有重要的影响。因此,清晰地阐明VSMC衰老在动脉粥样硬化中的作用机制是很重要的。当下的研究不仅拓宽了我们对于Pin1在增加动脉VSMC衰老程度上的作用的认识,也为我们了解其分子机制提供了新的视角。因此,以Pin1为靶点的干预治疗是减缓与VSMC衰老有紧密关联的动脉粥样硬化的新途径。

参考文献 (References)

- 1 Wheaton K, Muir J, Ma W, Benchimol S. BTG2 antagonizes Pin1 in response to mitogens and telomere disruption during replicative senescence. *Aging Cell* 2010; 9(5): 747-60.
- 2 Sung JY, Woo CH, Kang YJ, Lee KY, Choi HC. AMPK induces vascular smooth muscle cell senescence via LKB1 dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 413(1): 143-8.
- 3 Minamino T, Komuro I. Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis. *Circ Res* 2007; 100(1): 15-26.
- 4 Gorenne I, Kumar S, Gray K, Figg N, Yu H, Mercer J. Vascular smooth muscle cell sirtuin 1 protects against DNA damage and inhibits atherosclerosis. *Circulation* 2013; 127(3): 386-96.
- 5 Lacolley P, Regnault V, Nicoletti A, Li Z, Michel JB. The vascular smooth muscle cell in arterial pathology: a cell that can take on multiple roles. *Cardiovasc Res* 2012; 95(2): 194-204.
- 6 La Montagna R, Caligiuri I, Giordano A, Rizzolio F. Pin1 and nuclear receptors: a new language? *J Cell Physiol* 2013; 228(9): 1799-801.
- 7 Toko H, Konstantin MH, Doroudgar S, Ormachea L, Joyo E, Joyo AY. Regulation of cardiac hypertrophic signaling by prolyl isomerase Pin1. *Circ Res* 2013; 112(9): 1244-52.
- 8 Lee TH, Pastorino L, Lu KP. Peptidyl-prolyl cis-trans isomerase Pin1 in ageing, cancer and Alzheimer disease. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: e21.
- 9 Driver JA, Lu KP. Pin1: a new genetic link between Alzheimer's disease, cancer and aging. *Curr Aging Sci* 2010; 3(3): 158-65.
- 10 Lv L, Zhou Z, Huang X, Zhao Y, Zhang L, Shi Y. Inhibition of peptidyl-prolyl cis/trans isomerase Pin1 induces cell cycle arrest and apoptosis in vascular smooth muscle cells. *Apoptosis* 2010; 15(1): 41-54.
- 11 Lv L, Zhang J, Zhang L, Xue G, Wang P, Meng Q. Essential role of Pin1 via STAT3 signalling and mitochondria-dependent pathways in restenosis in type 2 diabetes. *J Cell Mol Med* 2013; 17(8): 989-1005.
- 12 Lv L, Zhang J, Huang X, Zhao Y, Zhou Z, Zhang H. Lentivirus-mediated RNA interference targeting STAT4 inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Arch Med Res* 2008; 39(6): 582-9.
- 13 Toko H, Hariharan N, Konstantin MH, Ormachea L, McGregor M, Gude NA. Differential regulation of cellular senescence and differentiation by prolyl isomerase Pin1 in cardiac progenitor cells. *J Biol Chem* 2014; 289(9): 5348-56.
- 14 Wheaton K, Muir J, Ma W, Benchimol S. BTG2 antagonizes Pin1 in response to mitogens and telomere disruption during replicative senescence. *Aging Cell* 2010; 9(5): 747-60.
- 15 Agarwal ML, Agarwal A, Taylor WR, Stark GR. p53 controls both the G₂/M and the G₁ cell cycle checkpoints and mediates reversible growth arrest in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(18): 8493-7.
- 16 Wulf GM, Liou YC, Ryo A, Lee SW, Lu KP. Role of Pin1 in the regulation of p53 stability and p21 transactivation, and cell cycle checkpoints in response to DNA damage. *J Biol Chem* 2002; 277(50): 47976-9.
- 17 Mantovani F, Gostissa M, Collavin L, Del Sal G. KeePin' the p53 family in good shape. *Cell Cycle* 2004; 3(7): 905-11.
- 18 Warfel NA, El-Deiry WS. p21WAF1 and tumorigenesis: 20 years after. *Curr Opin Oncol* 2013; 25(1): 52-8.
- 19 Wiegand S, Dakic B, Rath AF, Makarova G, Sterz C, Meissner W. The rotamase Pin1 is up-regulated, hypophosphorylated and required for cell cycle progression in head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol* 2009; 45(10): e140-9.
- 20 Jackson JG, Pereira-Smith OM. p53 is preferentially recruited to the promoters of growth arrest genes p21 and GADD45 during replicative senescence of normal human fibroblasts. *Cancer Res* 2006; 66(17): 8356-60.
- 21 Geifman-Holtzman O, Xiong Y, Holtzman EJ. Gadd45 stress sensors in preeclampsia. *Adv Exp Med Biol* 2013; 793: 121-9.
- 22 Liebermann DA, Tront JS, Sha X, Mukherjee K, Mohamed-Hadley A, Hoffman B. Gadd45 stress sensors in malignancy and leukemia. *Crit Rev Oncog* 2011; 16(1/2): 129-40.
- 23 Nagaoka A, Takizawa N, Takeuchi R, Inaba Y, Saito I, Nagashima

- Y. Possible involvement of peptidylprolyl isomerase Pin1 in rheumatoid arthritis. *Pathol Int* 2011; 61(2): 59-66.
- 24 Ben-Neriah Y. Pinning NF- κ B to the nucleus. *Mol Cell* 2003; 12(1): 1344-5.
- 25 Rizzolio F, Caligiuri I, Lucchetti C, Fratamico R, Tomei V, Gallo G. Dissecting Pin1 and phospho-pRb regulation. *J Cell Physiol* 2013; 228(1): 73-7.
- 26 Kuboki S, Sakai N, Clarke C, Schuster R, Blanchard J, Edwards MJ. The peptidyl-prolyl isomerase, Pin1, facilitates NF- κ B binding in hepatocytes and protects against hepatic ischemia/reperfusion injury. *J Hepatol* 2009; 51(2): 296-306.

中国细胞生物学学报