

逆境胁迫下甘油醛-3-磷酸脱氢酶功能多元化的研究进展

张霞, 王艳, 张富春*

新疆大学生命科学与技术学院, 新疆生物资源与基因工程重点实验室, 乌鲁木齐830046

摘要: 糖酵解是动植物以及微生物细胞中葡萄糖分解产生能量的共同代谢途径, 而甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为糖酵解途径中的一种关键酶, 被认为是只存在于细胞质中的管家基因产物。但近年来的研究表明GAPDH mRNA和蛋白质水平会随着各种环境因素的影响而发生变化, 并具有不同的亚细胞定位以及多元化的生理功能。本文综述逆境胁迫下GAPDH在不同生物体细胞中的不同功能的相关作用机制。

关键词: 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; 功能多元化; 逆境胁迫

Advances in the Research of the Diversified Functions of Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase under Unfavorable Conditions

ZHANG Xia, WANG Yan, ZHANG Fu-Chun*

Xinjiang Key Laboratory of Biological Resources and Genetic Engineering, College of Life Science and Technology, Xinjiang University, Urumqi 830046, China

Abstract: Glycolytic pathway is a common metabolic pathway for energy generation in the animal, plant and microbial cells. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) is a key enzyme in this pathway, and is considered to be a housekeeping gene and only exist in the cytoplasm. However, researches in recent years suggest that both the levels of mRNA and protein of GAPDH vary with the influence of various environmental factors, and GAPDH also shows various subcellular localization and diversified physiological functions. In this paper, the mechanisms of GAPDH with distinctive functions in different organisms under unfavorable conditions are summarized.

Key words: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase; diversified function; unfavorable conditions

糖酵解是动植物以及微生物细胞中葡萄糖分解产生能量的共同代谢途径, 甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为糖酵解途径中的关键酶之一, 长期以来被认为是在同种细胞或组织中恒定表达且只存在于细胞质中的管家基因产物, 被广泛用作细胞质蛋白标准化的内参。然而最近的研究表明, GAPDH的mRNA和蛋白质水平会随着各种环境因素的影响而发生变化(Yang等1993; Barber等2005), 且可以定位于除细胞质之外的质膜、细胞核、多聚体、内质网与高尔基体上。而伴随着GAPDH亚细胞定位的多样化, GAPDH的功能也出现了多元化的分工(图1; Sirover 2012)。其中, GAPDH作为在细胞质和细胞核之间的穿梭蛋白, 其广泛的生理功能涉及到基因转录、细胞凋亡、维持DNA完整性、前体tRNA的运输等(Sirover 2012)。本文就逆境胁迫下GAPDH在不同生物体细胞中的不同功

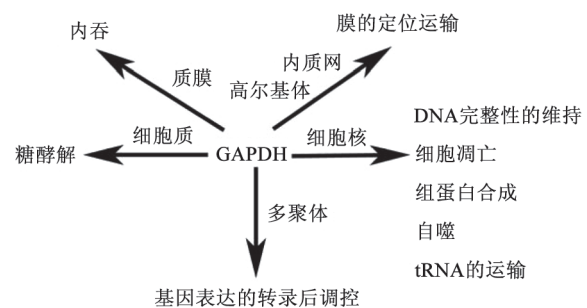


图1 GAPDH的亚细胞定位及其功能多样性

Fig.1 Subcellular location and diversified function of GAPDH

根据文献(Sirover 2012)改画。

收稿 2012-12-03 修定 2013-01-04

资助 “973”计划前期研究专项(2012CB722204)和新疆生物资源基因工程重点实验室开放课题(XJDX0201-2012-05)。

* 通讯作者(E-mail: zfcxju@gmail.com; Tel: 0991-8583517)。

能及其相关作用机制作一归纳总结。

1 GAPDH在胁迫引起的细胞凋亡中的作用机制

目前, 关于GAPDH在细胞凋亡中的作用机制在人源细胞中研究最为透彻。在细胞凋亡过程中, 凋亡信号分子NO诱导了GAPDH Lys²²⁵的S-亚硝基化(SNO-GAPDH), 随后SNO-GAPDH与一种E3泛素连接酶Siah1 (seven in absentia)形成复合物转移至细胞核中, 引起一些核蛋白的降解, 最终导致细胞的凋亡(Hara等2005)。同时, GAPDH/Siah1的结合也依赖于PCAF (acetyltransferase P300/CBP-associated factor)催化完成的GAPDH Lys¹¹⁷、Lys²²⁷、Lys²⁵¹的乙酰化(Ventura等2010)。GAPDH的S-亚硝基化和乙酰化修饰均能引起GAPDH/Siah1的结合, 这表明细胞信号途径调节的复杂性和精准性。

此外, GAPDH/Siah1引起的一些核蛋白降解也会改变一些信号途径, 如SUV39H1 (variegation 3-9 homolog 1)的降解会导致组蛋白H3的乙酰化, 后者增强了cAMP响应结合元件(cAMP response element-binding, CREB)相关转录的激活(Sen和Snyder 2011)。与此同时, SNO-GAPDH还可以将自身的亚硝基转移至一些核蛋白, 如脱乙酰化酶sirtuin蛋白(deacetylating enzyme sirtuin-1, SIPT1)、组蛋白去乙酰化酶-2 (histone deacetylase-2, HDAC2)和DNA活化蛋白激酶(DNA-activated protein kinase, DNA-PK), 预示GAPDH可以通过蛋白质互作转移亚硝基至其他蛋白分子的机制参与细胞中的信号转导途径(Kornberg等2010)。

虽然GAPDH被普遍认为在氧化胁迫下通过SNO-GAPDH/Siah1途径导致细胞的死亡, 但最近研究也表明氧化胁迫下GAPDH有可能是减轻细胞毒性的保护机制关键点之一。胞质中存在一种蛋白GOSPEL (GAPDH's competitor of Siah protein enhances life), 该蛋白与Siah1竞争结合GAPDH, 从而阻碍了氧化胁迫下SNO-GAPDH/Siah1途径介导的细胞死亡。过量表达GOSPEL会使GAPDH丧失核定位的能力从而抑制细胞的死亡, 而抑制GOSPEL的表达则会提高氧化胁迫下细胞的毒性(Sen等2009; Nakamura和Lipton 2009)。氧化胁迫下这种GAPDH的双重功能取决于其所结合的不同蛋白, 这反映了细胞内复杂的调控机制。

除此之外, 关于GAPDH在细胞凋亡中的作用

机制还存在另外一种假说: 氧化胁迫下GAPDH形成类似纤维的复合物积累在细胞中, 使细胞正常生理活动发生紊乱, 最终导致细胞死亡。研究者发现在神经母细胞瘤中, 细胞的死亡率与多巴胺的处理浓度成正比: 低浓度的多巴胺(50~100 mmol·L⁻¹)主要引起GAPDH亚细胞定位由细胞质转移至细胞核, 而高浓度的多巴胺(200~300 mmol·L⁻¹)则会导致GAPDH的积累以及大量细胞的死亡。司来吉兰(可以阻断GAPDH由细胞质向细胞核的转移, 但无法阻断GAPDH的集聚)仅在低浓度的多巴胺(100 mmol·L⁻¹)处理下降低细胞的死亡率, 表明氧化胁迫引起细胞死亡的原因在于GAPDH的积累, 而不是GAPDH的核定位(Nakajima等2009)。该研究小组的研究结果还表明, GAPDH的积累在于其存在4个半胱氨酸残基(分别为Cys¹⁴⁹、Cys¹⁵³、Cys²⁴⁴、Cys²⁸¹), 其中, Cys¹⁴⁹位于酶活性中心, 具有生物活性。当细胞遭受氧化胁迫时, Cys²⁸¹形成分子间的二硫键, 这一结构进而引起包括Cys¹⁴⁹在内的其他半胱氨酸残基互相作用, 最终形成类似淀粉样的纤维。这些纤维的继续积累会变得不溶且带硫磺素S, 最终导致细胞的死亡(Nakajima等2007)。

2 GAPDH通过基因转录调控将细胞内代谢状态和基因表达整合在一起

Zheng等人(2003)发现处于S-期的Hela细胞中, GAPDH由细胞质转移至细胞核的现象并不依赖于Lys²²⁵的S-亚硝基化, 即不依赖介导细胞凋亡的Siah1; 进一步研究表明, 在S-期的细胞中GAPDH与转录因子Oct-1 (octamer-binding factor 1)形成复合物, 共同激活了组蛋白H2B的转录。组蛋白H2B是构成真核细胞染色体的5种主要组蛋白之一, 主要负责核小体结构的形成(Bhasin等2006)。除此之外, 组蛋白H2B的单泛素化修饰与一些基因的转录活性具有相关性, 如拟南芥(*Arabidopsis thaliana*)中的开花抑制因子(flowering locus C, FLC) (Schmitz等2009)。同时, 组蛋白H2B Ser¹¹²的O连接N-乙酰葡萄糖胺(O-linked N-acetylglucosamine, O-GlcNAc)残基糖基化可以促进组蛋白Lys¹²⁰发生单泛素化修饰以对细胞外的葡萄糖做出反应(Fujiki等2011)。考虑到Oct-1转录复合物同时也包含有另一功能酶lactate dehydrogenase (p36/LDH), Zheng等人(2003)推断GAPDH或LDH可能作为一

种信号分子,将细胞质中氧化状态(或是新陈代谢状态)与一些相关基因的转录联系在一起。该研究小组后续研究证实H2B的转录取决于适当的NAD⁺/NADH比值(Dai等2008),这进一步验证了该假说。

实际上,生物体的细胞中存在多个复杂精密的体系来适当地将细胞内代谢状态和基因表达联系在一起。比如,当细胞内胆固醇缺乏时,细胞会通过一系列复杂精致的机制来调控SREBP转录因子,借此激活胆固醇合成酶相关的基因表达(Horton等2002);而在肝脏细胞中,过量的碳水化合物也会反映到碳水化合物反应元件结合蛋白ChREBP(carbohydrate-responsive element binding protein)的转录活性调节上,从而使得细胞中过多的碳水化合物转化为脂肪(Kabashima等2003)。当生物体受到生物或非生物胁迫时,细胞内正常的代谢途径势必会受到影响,而作为糖酵解途径中的一种关键酶,GAPDH可以感知细胞内的非正常状态,并作为一个类似的“信号分子”,将细胞质的“要求”携带到细胞核中,借此将细胞内代谢状态和基因表达耦合在一起。

3 植物GAPDH与非生物胁迫的相关性

对于植物GAPDH的研究多集中在模式植物拟南芥上。在拟南芥基因组中,存在4个GAPDH家族成员:位于细胞质的AtGAPC1和AtGAPC2,位于叶绿体和质体的AtGAPCp1和AtGAPCp2。与同分异构体AtGAPC相比,AtGAPCp表达量十分微弱,但它们在植物的生长发育和细胞C/N平衡过程中发挥着一定作用。最近的研究还表明,AtGAPCp参与植物ABA信号途径(Muñoz-Bertomeu等2009,2010)。

对AtGAPC蛋白的研究表明,谷胱甘肽化修饰的AtGAPC可以被谷氧还原蛋白和硫氧还原蛋白逆转(Bedhomme等2012),这预示着就所有真核细胞GAPDH而言,GAPDH的多种功能均受到细胞内氧化环境的影响。实际上,研究已表明在H₂O₂胁迫下AtGAPC的Cys¹⁵⁵和Cys¹⁵⁹为S-亚硝基化基团靶向修饰位点(Hancock等2005;Holtgreffe等2008),而在拟南芥原生质体中,AtGAPC通过减少H₂O₂生成而抑制细胞死亡(Baek等2008)。进一步研究发现,虽然H₂O₂或ABA的处理会抑制AtGAPC作为GAPDH

的酶活性,但这种失活的AtGAPC可以通过与位于质膜上的膜相关磷脂酶D(plasma membrane-associated phospholipase D,PLD δ)相互作用,从而促进后者的酯酶活性,借此提高其反应产物磷脂酸(phosphatidic acid,PA)的含量。而PA作为信号分子参与气孔关闭等脱落酸(abscisic acid,ABA)或活性氧(reactive oxygen species,ROS)相关的信号途径,从而对干旱或ROS等胁迫产生应答(Guo等2012)。在盐生植物如西伯利亚蓼(*Polygonum sibiricum*)中,GAPDH也在盐胁迫中发挥着积极作用(李晓泽等2007),这可能均是通过ROS信号转导途径介导的胁迫耐受机制,但这仍需进一步验证。

此外,虽然GAPDH在动物细胞中受NO调控,而NO作为信号分子在植物包括从发芽到开花、种子成熟、器官调亡等生长发育过程中,以及在植物的生物及非生物胁迫中均发挥着重要作用(Arasimowicz和Floryszak-Wieczorek 2007),但NO与植物GAPDH相关性研究目前尚未有报道。

在动物体系中,GAPDH的细胞核定位与细胞调亡、基因转录、DNA的完整性以及染色体的端粒保护具有相关性(Sirover 2012)。虽然蛋白质组学和瞬时表达绿色荧光蛋白融合蛋白的研究表明,AtGAPC也可定位于细胞核中(Bae等2003;Holtgreffe等2008),但植物GAPDH通过胞内定位的改变对植物抗逆能力的影响机制,还有待于进一步探讨。

4 氧化胁迫下微生物GAPDH的作用机制

在正常情况下,乳酸球菌(*Lactococcus lactis*)GAPDH家族成员之一的GAPDH B(*Gap b*)的表达维持了细胞内GAPDH的酶活性,而在H₂O₂胁迫耐受突变体(spontaneous H₂O₂-resistant, *SpOx*)中*Gap b*的表达量明显上升,表明维持正常的能量提供是乳酸球菌抵抗过氧化胁迫的主要途径之一(Rochat等2012)。而与这一结论相矛盾的是,在秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)和酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)中,氧化胁迫会导致GAPDH酶活性的失活,这使得细胞内代谢途径从糖酵解转向磷酸戊糖途径,以便细胞能产生更多的NADPH来调整胞内NADP⁺/NADPH的平衡以应对氧化胁迫(Ralser等2007),这揭示了面对氧化胁迫时GAPDH的又一功能。虽然目前在其他物种中尚未有关于

GAPDH这一功能的描述,但在其他物种如模式盐生植物冰叶日中花(*Mesembryanthemum crystallinum*)中,盐胁迫可以促使植物通过改变光合碳同化途径(由C₃转变为CAM)来适应盐渍环境(Adams等1998; Bohnert和Cushman 2000),表明改变代谢途径是生物适应逆境胁迫的策略之一。

此外,值得一提的是,病原体(如细菌、病毒、原虫和真菌) GAPDH具有高度保守性,与人源GAPDH有大于40%的序列同源性。该蛋白被发现分布在病原体的外表面上或作为这些病原体的分泌产物,且具有一定的致病性(Seidler 2013)。其致病机理目前尚未有定论,但有可能是GAPDH被内吞到细胞核内而引起细胞凋亡。而基于这一假说,Wagener等人(2013)检测到人胎盘组织GAPDH(2~32 aa)肽段具有抗菌特性:这一抗菌肽可使致病性酵母(*Candida albicans*)通过内吞作用进入胞内,引起快速的凋亡机制,最终导致酵母的死亡。这一研究预示GAPDH在微生物如酵母中也存在着与动物细胞类似的引起细胞凋亡机制,但这一途径是否也同样适应逆境胁迫下的微生物细胞凋亡,还有待于进一步研究。

5 结语

总之,GAPDH作为一种功能多元化蛋白,体现了生物体细胞对自身资源利用简约性,同时考虑到GAPDH作为糖酵解途径中的一种关键酶,能够灵敏地感受到细胞基础代谢运作的正常与否,并通过自身功能的改变来微调这一体系,使生物体更加健康,这说明GAPDH的功能多元化具有非常明显的实用性。然而,GAPDH在不同物种中又具有高度的保守性,其功能必然也存在一定的相似性。逆境胁迫下GAPDH在动物体系中作为信号分子NO、H₂O₂或细胞氧化状态的感应元件被转移至细胞核,行使细胞凋亡、基因转录等生理功能,最终使细胞做出相应应答(Sirover 2012),在植物细胞中虽然也存在信号分子NO、H₂O₂,而且在胁迫下AtGAPC也被发现存在于细胞核中(Bae等2003; Holtgreffe等2008),但目前尚未有定位于细胞核的植物GAPDH生理功能的研究报道。另一方面,酵母等微生物在胁迫下通过GAPDH的失活导致氧化胁迫下细胞代谢途径发生转变(Ralser等2007),说明不同物种中GAPDH的生理功能存在差

异性,但这种差异性是否为物种进化中的趋异化表现,仍需要进一步研究予以证实。

参考文献

- 李晓泽,刘关君,杨传平(2007). 西伯利亚蓼甘油醛-3-磷酸脱氢酶基因的cDNA克隆与序列分析. 植物生理学通讯, 43 (1): 41~48
- Adams P, Nelson DE, Yamada S, Chmara W, Jensen RG, Bohnert HJ, Griffiths H (1998). Growth and development of *Mesembryanthemum crystallinum* (Aizoaceae). *New Phytol*, 138: 171~190
- Arasimowicz M, Floryszak-Wieczorek J (2007). Nitric oxide as a bioactive signaling molecule in plant stress responses. *Plant Sci*, 172 (5): 876~887
- Bae MS, Cho EJ, Choi EY, Park OK (2003). Analysis of the *Arabidopsis* nuclear proteome and its response to cold stress. *Plant J*, 36 (5): 652~663
- Baek D, Jin Y, Jeong JC, Lee HJ, Moon H, Lee J, Shin D, Kang CH, Kim DH, Nam J et al (2008). Suppression of reactive oxygen species by glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Phytochemistry*, 69 (2): 333~338
- Barber RD, Harmer DW, Coleman RA, Clark BJ (2005). *GAPDH* as a housekeeping gene: analysis of *GAPDH* mRNA expression in a panel of 72 human tissues. *Physiol Genomics*, 21: 389~395
- Bedhomme M, Adamo M, Marchand CH, Couturier J, Rouhier N, Lemaire SD, Zaffagnini M, Trost P (2012). Glutathionylation of cytosolic glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase from the model plant *Arabidopsis thaliana* is reversed by both glutaredoxins and thioredoxins *in vitro*. *Biochem J*, 445 (3): 337~347
- Bhasin M, Reinherz EL, Reche PA (2006). Recognition and classification of histones using support vector machine. *J Comput Biol*, 13 (1): 102~112
- Bohnert HJ, Cushman JC (2000). The ice plant cometh: lessons in abiotic stress tolerance. *J Plant Growth Regul*, 19: 334~346
- Dai RP, Yu FX, Goh SR, Chng HW, Tan YL, Fu JL, Zheng L, Luo Y (2008). Histone 2B (*H2B*) expression is confined to a proper NAD⁺/NADH redox status. *J Biol Chem*, 283 (40): 26894~26901
- Fujiki R, Hashiba W, Sekine H, Yokoyama A, Chikanishi T, Ito S, Imai Y, Kim J, He HH, Igarashi K et al (2011). GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination. *Nature*, 480: 557~560
- Gu X, Jiang D, Wang Y, Bachmair A, He Y (2009). Repression of the floral transition via histone H2B monoubiquitination. *Plant J*, 57: 522~533
- Guo L, Devaiah SP, Narasimhan R, Pan X, Zhang Y, Zhang W, Wang X (2012). Cytosolic glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenases interact with phospholipase Dδ to transduce hydrogen peroxide signals in the *Arabidopsis* response to stress. *Plant Cell*, 24: 2200~2212
- Hancock JT, Henson D, Nyirenda M, Desikan R, Harrison J, Lewis M, Hughes J, Neill SJ (2005). Proteomic identification of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase as an inhibitory target of hydrogen peroxide in *Arabidopsis*. *Plant Physiol Biochem*, 43 (9): 828~835
- Hara MR, Agrawal N, Kim SF, Cascio MB, Fujimuro M, Ozeki Y,

- Takahashi M, Cheah JH, Tankou SK, Hester LD et al (2005). *S*-nitrosylated GAPDH initiates apoptotic cell death by nuclear translocation following Siah1 binding. *Nat Cell Biol*, 7 (7): 665~674
- Holtgreffe S, Gohlke J, Starmann J, Druce S, Klocke S, Altmann B, Wojtera J, Lindermayr C, Scheibe R (2008). Regulation of plant cytosolic glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase isoforms by thiol modifications. *Physiol Plant*, 133: 211~228
- Horton JD, Goldstein JL, Brown MS (2002). SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver. *J Clin Invest*, 109: 1125~1131
- Kabashima T, Kawaguchi T, Wadzinski BE, Uyeda K (2003). Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 5107~5112
- Kornberg MD, Sen N, Hara MR, Juluri KR, Nguyen JV, Snowman AM, Law L, Hester LD, Snyder SH (2010). GAPDH mediates nitrosylation of nuclear proteins. *Nat Cell Biol*, 12 (11): 1094~1100
- Muñoz-Bertomeu J, Cascales-Miñana B, Alaiz M, Segura J, Roc R (2010). A critical role of plastidial glycolytic glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in the control of plant metabolism and development. *Plant Signal Behav*, 5 (1): 67~69
- Muñoz-Bertomeu J, Cascales-Miñana B, Mulet JM, Baroja-Fernández E, Pozueta-Romero J, Kuhn JM, Segura J, Ros R (2009). Plastidial glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase deficiency leads to altered root development and affects the sugar and amino acid balance in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 151: 541~558
- Nakajima H, Amano W, Fujita A, Fukuhara A, Azuma YT, Hata F, Inui T, Takeuchi T (2007). The active site cysteine of the proapoptotic protein glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is essential in oxidative stress-induced aggregation and cell death. *J Biol Chem*, 282 (36): 26562~26574
- Nakajima H, Amano W, Kubo T, Fukuhara A, Ihara H, Azuma YT, Tajima H, Inui T, Sawa A, Takeuchi T (2009). Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase aggregate formation participates in oxidative stress-induced cell death. *J Biol Chem*, 284 (49): 34331~34341
- Nakamura T, Lipton SA (2009). According to GOSPEL: filling in the GAP(DH) of NO-mediated neurotoxicity. *Neuron*, 63: 3~6
- Ralsler M, Wamelink MM, Kowald A, Gerisch B, Heeren G, Struys EA, Klipp E, Jakobs C, Breitenbach M, Lehrach H et al (2007). Dynamic rerouting of the carbohydrate flux is key to counteracting oxidative stress. *J Biol*, 6 (4): 10
- Rochat T, Boudebbouze S, Gratadoux JJ, Blugeon S, Gaudu P, Langella P, Maguin E (2012). Proteomic analysis of spontaneous mutants of *Lactococcus lactis*: involvement of GAPDH and arginine deiminase pathway in H₂O₂ resistance. *Proteomics*, 12 (11): 1792~1805
- Schmitz RJ, Tamada Y, Doyle MR, Zhang X, Amasino RM (2009). Histone H2B deubiquitination is required for transcriptional activation of *FLOWERING LOCUS C* and for proper control of flowering in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 149 (2): 1196~2004
- Seidler NW (2013). GAPDH: biological properties and diversity. *Adv Exp Med Biol*, 985: 149~178
- Sen N, Hara MR, Ahmad AS, Cascio MB, Kamiya A, Ehmsen JT, Aggrewal N, Hester L, Dore S, Snyder SH et al (2009). GOSPEL: a neuroprotective protein that binds to GAPDH upon *S*-nitrosylation. *Neuron*, 63: 81~91
- Sen N, Snyder SH (2011). Neurotrophin-mediated degradation of histone methyltransferase by *S*-nitrosylation cascade regulates neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 (50): 20178~20183
- Sirover MA (2012). Subcellular dynamics of multifunctional protein regulation: mechanisms of GAPDH intracellular translocation. *J Cell Biochem*, 113 (7): 2193~2200
- Ventura M, Mateo F, Serratos J, Salaet I, Carujo S, Bachs O, Pujol MJ (2010). Nuclear translocation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is regulated by acetylation. *Int J Biochem Cell Biol*, 42 (10): 1672~1680
- Wagener J, Schneider JJ, Baxmann S, Kalbacher H, Borelli C, Nuding S, Küchler R, Wehkamp J, Kaeser MD, Mailänder-Sánchez D et al (2013). A peptide derived from the highly conserved protein GAPDH is involved in tissue protection by different antifungal strategies and epithelial immunomodulation. *J Invest Dermatol*, 133: 144~153
- Yang Y, Kwon HB, Peng HP, Shih MC (1993). Stress responses and metabolic regulation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase genes in *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 101 (1): 209~216
- Zheng L, Roeder RG, Luo Y (2003). S phase activation of the histone *H2B* promoter by OCA-S, a coactivator complex that contains GAPDH as a key component. *Cell*, 114: 255~266