

细胞凋亡的信号通路

谢 昆 李兴权

红河学院生命科学与技术学院 云南 蒙自

摘要: 细胞凋亡是细胞程序性死亡的一种方式,与自噬和坏死有明显的区别。细胞凋亡的信号途径比较复杂,在凋亡诱导因子的刺激下经历不同的信号途径。本文就细胞凋亡的三条信号通路——线粒体途径、内质网途径和死亡受体途径做一综述,以便为人们进一步了解细胞凋亡发生的机制,从而对癌症及其他一些相关疾病的治疗奠定基础。

关键词: 细胞凋亡 信号通路 线粒体途径 内质网途径 死亡受体途径

中图分类号:

文献标识码:

文章编号:

The Signal Pathway of Apoptosis

Department of Life Science and Technology/Honghe University, Mengzi China

Abstract:

列自噬相关蛋白（ ）引发凋亡，如 ， 等 ；另一方面 可以作用于线粒体，使线粒体膜孔道 通透性发生改变，从而促进凋亡。内质网上的 家族蛋白能调节内质网中浓度，使内质网和细胞质中的 浓度维持平衡，从而抑制凋亡的发生。

当内质网受到胁迫（如内质网中 稳态受破坏或内质网内错误折叠的蛋白质积累）作用时， 家族蛋白对凋亡的抑制减弱，可激活 而参与由内质网途径引起的凋亡，而在线粒体途径或死亡受体途径中起作用的刺激因子则不能够引起 的激活。随后新的实验证据表明 依赖性的钙蛋白酶（ ）以及胞质中的 能够激活内质网上的 前体，激活后的 可以转运到细胞质中与 介导的凋亡过程相结合，活化 ，完成凋亡反应 。而 的释放可参与线粒体途径，是连接内质网途径和线粒体途径在细胞凋亡中的桥梁，内质网通过其表面的 或 释放的 的进入细胞质，细胞质中高浓度的 促使线粒体膜上 激活 。 是一种促凋亡蛋白，属于 家族，常以二聚体或多聚体的形式存在，长期以来人们都认为 蛋白激活是导致凋亡的一个重要事件，但直到现在人们还不清楚这一激活过程发生的机制。线粒体内蛋白通过 穿孔是凋亡的一个关键步骤。一旦发生这种情况，凋亡就会发生，细胞就会死亡， 是导致线粒体膜穿孔的原因， 等 年最新发现了 在 刺激下从非活性形式向活性形式的转变过程，他们利用加速器生成的强大 射线光束获得了 的晶体结构，当 浓度升高时，利用与 家族 区相同的 短肽与 结合，从而激活了 ，就像钥匙开启挂锁一样，这些短肽打开了 分子，这种开启的 可以与其他的 分子结合，随后形成较大的 复合物，破坏细胞中的线粒体膜，形成 孔，当 孔打开以后，线粒体中的 释放至细胞质中引起凋亡 。

4 昆虫细胞中凋亡信号通路的研究进展

在昆虫中对凋亡的信号通路研究较少，大多以果蝇作为模式生物来进行凋亡研究，而在鳞翅目昆虫中，人们对凋亡的研究仅仅集中在凋亡家族成员如昆虫 家族或者是一些凋亡抑制蛋白的研究当中。 等证实，经氨基酸饥饿处理的斜纹夜蛾 细胞，经杆状病毒处理能诱导凋亡，他们发现，经过上述处理细胞中 活性升高， 由线粒体向细胞质释放 。 等对鳞翅目昆虫的 文库进行了分析，鉴定出了 个种类中共 个编码 样蛋白的序列，进化树分析显示鳞翅目昆虫至少包括 种类型的 ，根据与果蝇的同源性分析，他们推断 和 是凋亡的起始分子，而 和 为凋亡的执行分子并且它们的序列之间具有部分重叠， 的功能未知。在家蚕（*Bombyx mori.*）中缺少 蛋白，故 可能是夜蛾科（ ）特有蛋白 ，它们与哺乳动物 功能一致，都具有切割含 序列底物的功能。在昆虫细胞的凋亡途径中，影响凋亡发生的蛋白主要包括两类：天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 类和与哺乳动物相似的 家族类蛋白（图 ）。在哺乳动物中，凋亡的起始分子是 、 、 、 ，果蝇中与之对应的是 、 和 三种蛋白分子，在其它昆虫如家蚕、埃及伊蚊（*Aedes aegypti*）中也有这些蛋白，他们同哺乳动物一样能激活下游的 凋亡执行分子，在果蝇中 凋亡执行分子是 、 、 和 ，他们与哺乳动物中 、 、 同源，目前认为果蝇的 与哺乳动物中 同源性较高， 能被 激活引发细胞凋亡 。在鳞翅目昆虫中，如草地夜蛾中*Sf* 和斜纹夜蛾中*SI* 与哺乳动物 和果蝇 同源，它们在 端都包括一段很短的 ，能切割含 序列的底物，它们的活性能被（泛胱天肽酶抑制蛋白）和 （凋亡抑制剂）抑制，在家蚕中同样存在*Bm* 分子，但目前还没有关于其生物信息学方面的分析 。

在果蝇中 和 蛋白与哺乳动物 家族成员中 蛋白高度同源，研究证实 具有促凋亡功能，而 既有促凋亡也有抗凋亡功能。正常情况下 抑制 蛋白的活性，从而抑制凋亡，但当细胞受到损伤或者胁迫时， 解除对 的抑制，启动 的活性。 与哺乳动物 同源，在果蝇中 作为启动凋亡的初级应答原件与凋亡蛋白酶活化因子 ， 结合后进一步激活下游的 凋亡执行分子

()，从而诱导凋亡。在果蝇中还有一类叫 蛋白的分子，包括 、 和 三种，研究证明在缺失了这三种蛋白的果蝇突变体在胚胎发育期就会出现死亡。在正常细胞中， 抑制凋亡抑制蛋白 () 活性，在凋亡因子刺激情况下，通过泛素化途径降解 ，解除其对凋亡的抑制作用，从而触发凋亡的发生 (图)。

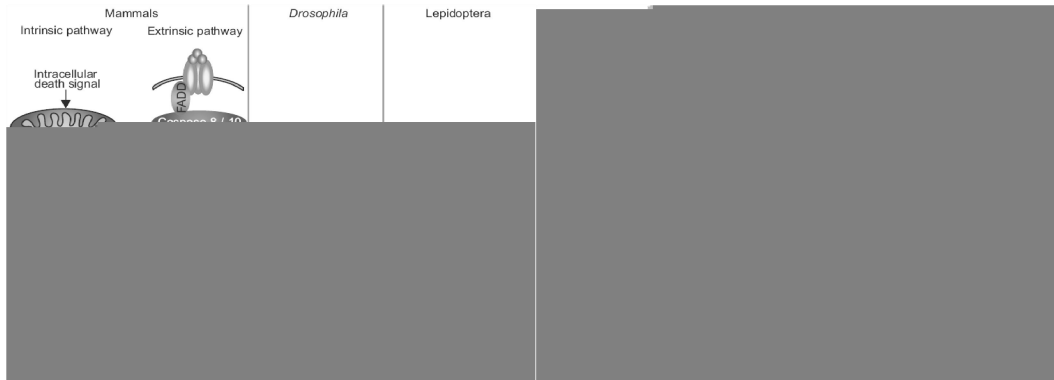


图 1 哺乳动物，果蝇，鳞翅目昆虫中凋亡的途径^[30]
Fig.1 Apoptotic pathway in Mammals, Drosophila and Lepidoptera^[30]

图 2 线虫，果蝇和哺乳动物中调控凋亡的线粒体途径^[32]
Fig.2 Main regulators of the mitochondrial apoptotic pathway in *C. elegans*, *Drosophila* and Mammals^[32]

5 结语

细胞信号通路是一个异常复杂的网络，目前认为凋亡通路主要有死亡受体途径、线粒体途径和内质网途径三条，三条途径中除了线粒体途径中的 途径，其它途径都可经过 的激活实现凋亡。另外，根据激活路径不同，凋亡途径又可分为外源性途径和内源性途径，外源性途径即死亡受体途径，内源性途径包括线粒体途径和内质网途径。在外源性途径中，当死亡受体和配体结合后可以通过 的活化进一步激活下游的 或其他的 来诱导细胞凋亡，也可以通过活化的 激活 家族中的 进而通过线粒体途径诱导凋亡。而在内源性途径中， 的下游包含了 家族的调节分子，如果抑制凋亡的分子作用增强，即使存在 的活化，也不能继续激活下游的分子， 当然不会有变化。在凋亡的三条通路中，细胞可能走其中一条通路，也可能两条，甚至三条，而这些通路的启动时间各不相同，各个通路间相互交叉又相互联系，例如在线粒体信号途径和死亡受体信号途径中，死亡受体途径中的 可以作用于 ，切割后产生 的末端片段 ， 可以从胞质中转移到线粒体上，促进细胞色素 的释放。

在昆虫凋亡通路的研究中，很少有证据表明昆虫也具有这三条通路，而且对这些凋亡通路中参与的蛋白也研究甚少，是否具有像哺乳动物一样的 家族和 家族蛋白还值得进一步研究和证实。人们以果蝇为模式生物研究了在凋亡通路中起重要作用的一些蛋白如 、 、 、 、 等。这些蛋白与哺乳动物中 家族和 家族蛋白的功能相似，但是许多调控昆虫凋亡途径的蛋白还有待于我们进一步去证实。

总之，三个途径中有许多蛋白是控制凋亡发生的关键蛋白，这些关键蛋白又由许多相关蛋白调控，还有参与其中的许多蛋白或者是信号传导通路还未研究清楚，如内质网途径中 是如何被激活的？ 信号是如何调节 和 活性的？是否还有其它蛋白参与到 信号调控中等等问题需要去研究。因此，研究清楚这些复杂的凋亡调控蛋白和信号传导通路对细胞的生死调控具有重要意义。如果能发现所有的调控凋亡的分子在疾病中的作用，分析其功能，并研究出能发挥或抑制这些分子功能的药物，那么就可加速癌细胞自杀，从而提高免疫细胞的生命力，进而对癌症及其他一些相关疾病的治疗起到非常重要的作用。

参考文献

et al.

et al.

et al.

- -

et al.

et al.

et al

et al

王 虎 蔡定芳 与内质网途径的细胞凋亡 国际病理科学与临床杂志

et al

et al

et al.

et al.

et al

et al

-

-

et al

et al

et al

et al

et al

et al.