

Caspase 家族与细胞凋亡的关系

赵瑞杰^{1,2}, 李引乾, 王会¹, 王广彬¹, 娜日苏¹, 金大鹏¹, 关伟军^{1*}, 马月辉^{1*}

(1. 中国农业科学院北京畜牧兽医研究所, 北京 100193;

2. 西北农林科技大学动物医学学院, 陕西杨凌 712100;)

摘要: 凋亡是导致细胞死亡的调节性生理过程。Caspase 半胱氨酸蛋白酶家族引发的级联反应是细胞凋亡过程的中心环节, 其激活主要包括线粒体依赖途径和死亡受体介导的信号转导途径, 激活后的下游 Caspase, 通过切割特异性底物, 导致细胞凋亡。现以 Caspase 家族与细胞凋亡的关系为主, 对 Caspase 基因家族生物学特性、调控细胞凋亡的分子机制进行综述。

关键词: caspase; 细胞凋亡; 分子机制

中图分类号: R329.2

文献标识码: A

文章编号: 0258-7033(2010)17-0067-06

细胞凋亡(apoptosis)是一个细胞自我破坏的程序性生化过程, 通常需要 30~60 min。是多细胞生物体内的一个重要生命现象, 即出现在个体发育过程中, 也出现在正常生理状态或疾病中, 在一定的生理或病理条件下, 遵循自身的程序, 自己结束生命的过程, 最后细胞脱离离体或裂解为若干凋亡小体, 被其他细胞吞噬。凋亡通常通过蛋白酶 Caspases 介导蛋白裂解起作用, 因 Caspase 家族蛋白酶具有均为半胱氨酸蛋白酶类和特异酶切天冬氨酸位点两大特点, 故又称为 Caspase 蛋白酶家族^[1], 细胞凋亡形态

学上的变化主要有 DNA 破碎、染色质凝聚、细胞皱缩、线粒体肿胀和凋亡小体的形成, 而其结束以凋亡小体被吞噬为标志。一般来说触发凋亡信号转导途径可以分为 3 种: 外部死亡受体途径、线粒体途径和内质网途径。在这些途径中, Caspase 家族蛋白酶充当了重要的角色。细胞凋亡从内外多因子复杂的相互作用诱导产生凋亡信号, 传递至 Caspase, 死亡受体和线粒体对外来有害刺激或死亡信号进行加工处, 决定是否启动凋亡通路。其以 Caspase 活化开始, 以蛋白底物裂解, 细胞解体为结束, 从而使细胞凋亡得以完成。

收稿日期: 2009-10-15; 修回日期: 2009-12-27

资助项目: 国家科技支撑项目(2006BADBB08、2008BADB2B01); 转基因生物新品种培育科技专项(20082X08009-003); “863” 课目(2006AA10Z198、2007AA10Z170)

作者简介: 赵瑞杰(1980-), 男, 景县人, 硕士

* 通讯作者

1 什么是 Caspase

半胱氨酸蛋白酶(caspase)家族是直接导致凋亡细胞解体的蛋白酶系统, 在细胞凋亡机制网络中居中心地位^[2]。Caspase 是一种具有特异天冬氨酸的半

灵敏度高, 可以应用到进出口禽类肉食品和饲料源性成分品种鉴定的工作当中, 为明确禽类肉食品与饲料的成分和来源, 为全面防御禽类流感的传播提供分子生物学的检测方法。

参考文献:

- [1] 褚玲娜, 詹勇, 许梓荣. 禽流感的危害与防治[J]. 中国动物保健, 2004, (1): 30-32.
- [2] 费东亮, 杜绍范. 禽流感检测方法研究进展[J]. 现代畜牧兽医, 2005, (8): 52-54.
- [3] Tartaglia M. Detection of bovine mitochondrial DNA in ruminant feeds: A molecular approach to test for the presence of bovine-derived materials [J]. J Food Protection, 1998, 61(5): 513.

- [4] 程正江. SYBR Green I 熔链曲线分析检测醛糖还原酶 C(-106)T 单核苷酸多态性[J]. 中华医学检验杂志, 2004, 5(5): 448-449.
- [5] 萨姆布鲁克, 弗里奇, 曼尼阿蒂斯. 分子克隆试验指南(第二版) [M]/(金冬雁等译). 北京: 科学出版社, 1995.
- [6] 张慧霞, 张利平, 吴建平. 鹌鹑源性成分 PCR 检测方法的建立[J]. 中国兽医科学, 2008, 38(04): 346-349.
- [7] 张慧霞, 吴建平, 宗卉, 等. 应用 PCR 技术检测禽类源性成分[J]. 中国畜牧杂志, 2008, 44(11): 46-49.
- [8] 易建平, 刘素萍, 印丽萍, 等. TaqMan-MGB 探针在小麦印度腥黑穗病菌和黑麦草腥黑穗病菌鉴定上的应用 [J]. 植物检疫, 2005, 19(1): 15-19.

胱氨酸蛋白酶,是一组在细胞凋亡过程中起着关键作用的酶,且具有以下特点:①和 ICE 有同源性;②以半胱氨酸作为裂解底物的亲核基团;③对催化底物的天冬氨酸有特异性,即催化时底物的天冬氨酸羧基端肽键断裂;④有高度保守的 QACXG(X 为 R、Q 或 G) 五肽序列;⑤通常以无活性的酶原形式存在,须通过水解其氨基端一段序列而激活;⑥活化的 Caspase 可水解底物,并通过级联放大诱发凋亡;⑦通常具有抑制剂,防止 Caspase 酶原被偶然激活而对正常细胞造成损伤。因它们均具有半胱氨酸和天门冬氨酸裂解位点,Alnemfi 将其命名为 Caspase,其基因用 Caspase 表示,C 代表半胱氨酸蛋白酶机制,aspase 表示其能特异切割底物中在天冬氨酸(asp)后的肽键能力。

2 Caspase 的生物学特性

2.1 Caspase 特性及分类 目前认为细胞凋亡是细胞在各种死亡信号刺激后发生的一系列级联激活的主动性细胞死亡过程。Caspase 家族在诱导细胞凋亡的分子机制中起着关键作用,是多条凋亡通路的汇聚点,是执行凋亡的最终途径。Caspase 家族在氨基酸序列、结构及酶的特性上均相似。通常情况下以无活性的酶原形式存在于细胞中,酶原分子由 3 部分组成,一个 N 端前域及一大一小两个亚基,酶原分子激活后,大小亚基解离并重新组装为四聚体形式的活性酶。由于 Caspase 可自我活化并能相互激活,因此凋亡过程一旦触发,即呈级联放大效应。

根据 Caspases 对其底物酶切后产生作用的后果不同,将其分为四大类。第一类是被酶切后活化的底物,如 Caspase 本身切割可引起自身活化^[3],PKC- δ ,P21 激活的激酶 2,磷脂酶 A2,类固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)等^[4];第二类为酶切后失活的底物,如 DNA 蛋白激酶催化亚单位、视网膜母细胞瘤抑制蛋白等;第三类为酶切后改变其结构的蛋白,如 A 型和 B 型细胞核 Lamin 及 GaS2^[5];第四类为酶切后对凋亡作用尚不清楚的底物^[6],如 PARP (Poly-ADP-ribose Polymemse)。通过对不同底物产生的作用,在多方面共同促进凋亡的形成。

Caspase 家族成员大多数是凋亡的启动子或效应子,在细胞凋亡过程中发挥重要作用^[7]。目前有 14 种 Caspase 被发现,根据 Caspase 在级联反应上、下游的

位置及功能的不同,可分为三大类,第 1 类为凋亡始动子,位于级联反应上游,包括 Caspase-2、Caspase-8、Caspase-9、Caspase-10 等,能在其他蛋白参与下发生自我活化并激活下游的 Caspase。第 2 类为凋亡效应子,位于级联反应下游,包括 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7,能被上游的始动子激活,激活后的 Caspase 作用于特异性底物使细胞发生生化及形态学改变,导致细胞凋亡。第 3 类包括 Caspase-1、Caspase-4、Caspase-5、Caspase-13、Caspase-14,主要参与细胞因子介导炎症反应并在死亡受体介导的细胞凋亡途径中起辅助作用。而 Caspase-3 在其中起关键作用^[8]。

Caspase-1(白介素-1 β 转换酶,ICE)是该家族中第一个被鉴定的成员,但它在细胞凋亡中并无十分明显的作用,主要参与 IL-1 β 的成熟和转运。Caspase-8 是启动者 Caspases 的重要代表,可通过与连接分子 FADD 的结合而活化,将凋亡信号传递到下游的效应 Caspases 分子。Caspase-14 是该家族中的最新成员,主要表达于胚胎细胞中,成年期缺乏表达,由于分子结构中没有 NH₂- 末端域,因此又被称为 MICE。并不是所有 Caspase 都参与细胞凋亡反应,如 Caspase-1、4、5、12 等的作用主要是参与炎症反应,Caspase-3 是迄今为止研究比较透彻的一个,它是主要的效应者分子。其中 Caspase-3 被认为是凋亡的关键蛋白酶,一旦被激活,即发生下游的级联反应,使凋亡不可避免,因而 Caspase-3 被称为“死亡蛋白酶”。正常情况下,胞质中的 Caspase-3 以无活性的酶原形式存在,细胞凋亡信号的出现可导致 Caspase-3 在多种蛋白水解酶的作用下,发生裂解而活化^[9-11]。Caspase-3 家族是直接导致凋亡细胞解体的蛋白酶系统,在细胞凋亡机制网络中居中心地位。迄今大量研究认为,Caspase-3 是哺乳动物细胞凋亡中的关键蛋白酶,Caspase-3 活化后大致通过 3 种机制使细胞解体^[12]:①酶解灭活凋亡抑制物,如核酸内切酶抑制剂(ICAD/DFF45),Bcl-2,mdm2,Ik β 等。②酶解细胞外基质及骨架蛋白,如角质蛋白、局部粘连蛋白(FAK)、肌动蛋白、P21 依赖性激酶(PAK2)和层粘连蛋白等。③裂解 DNA 修复相关分子、如聚 ADP 核糖多聚酶(PARP)、DNA 依赖性蛋白激酶、复制因子 C(REC)的大亚单位 REC140 等。这些底物被酶解失活后细胞的功能和形态发生变

化,表现为细胞固缩,与邻近细胞分离,同时染色质聚集,核碎裂。最后细胞分裂为完整而分散的膜结合小体,即凋亡小体。凋亡的执行过程是系列Caspase 级联切割的过程。不同蛋白酶分别切割并激活Caspase-3 酶原。活化的Caspase-3 又进一步切割不同的底物,导致蛋白酶级联切割放大,最终使细胞走向死亡。

2.2 Caspase 的结构特点 Caspase 家族有相似的氨基酸序列、结构和底物特异性,通常以无活性的蛋白酶原形式存在细胞内合成和分泌(30~50 Ku)。后者由4个亚区组成: NH末端区、大亚基(P17-20)、小亚基(P10-12)及连接大小亚基的连接区。各亚区间经蛋白水解后释放出 Prodomain 及连接区,使大小亚基结合成一活性的异四聚体并暴露出底物识别,结合和催化所需的氨基酸残基,即形成了活性的Caspase。Procaspases 可自我催化及催化其他 Procaspases 产生活性蛋白酶,其蛋白水解级联功能类似凝血因子活化的“级联效应”。Caspase 的作用特点是能识别底物裂解位点 NH末端最少4个氨基酸并在天门冬氨酸后裂解底物,从而使其蛋白裂解行为具有高选择性。不同的Caspase 因所识别的4个氨基酸的不同而具有明显的底物特异性,从而发挥各自不同的生物学功能。

2.3 Caspase 的活化 Caspase 酶原至少可以通过3种方式激活:自活化(autoactivation)、转活化(transacti-

vation) 和非 Caspase 蛋白酶活化 (activation by non-caspase proteinases)。

(1)自活化 Caspase 酶原具有很低的蛋白水解活性,这表明它在某种条件下有自活化的潜力。野生型Caspase 的过表达可导致酶原的加工与激活,表明酶原在高浓度时促进自活化。Caspase-8 或 -9 的原域中都含有DED 通过蛋白-蛋白相互作用,形成寡聚复合体,酶原相互接近,局部酶原浓度升高,促使了酶原的自活化,因此长的原域对于酶原的寡聚化和自活化是必需的。进一步的证据还有:把Caspase-2 的原域与Caspase-3 酶原融合起来,大大增强了酶原的自活化和Caspase-3 诱导的凋亡。

(2)转活化 一旦被激活,起始Caspase 能转活化其他的Caspase 酶原,包括效应Caspase 和起始Caspase。例如,Caspase-8 能激活几乎所有已知的Caspase 酶原。Caspase-8,-9 能激活酶原Caspase-3 和 -7,但不能激活Caspase-6;Caspase-3 反过来可再激活Caspase-8、9,形成正反馈。

(3)非 Caspase 蛋白酶活化 Caspase 酶原的另一激活机制是直接被其他非Caspase 蛋白酶所活化。例如,细胞毒性T细胞的颗粒酶B是一种天冬氨酸特异的丝氨酸蛋白酶,是酶原Caspase-3 和 -7 的高效激活剂。颗粒酶B也能激活Caspase-8、-9 和 -10,但不能激活Caspase-6。另一种丝氨酸蛋白酶是组织蛋白酶G,它是通过在Gln-194 之后进行酶切而激活Caspase-7,这表明天冬氨酸对于酶原的激活来说并不是绝对必需的。

3 触发凋亡信号转导途径

Caspase 处于细胞凋亡级联调控的下游,经典的细胞凋亡有2条途径分别为细胞外途径和细胞内途径,有人把它称为细胞表面死亡受体途径和线粒体引发途径^[13]。此外还有内质网介导的凋亡通路。

3.1 死亡受体介导的外源凋亡通路 在细胞外途径中,死亡信号的转导依赖于死亡配体与受体的结合及受体的死亡结构域与信号转导分子结合,凋亡开始最具特征的路径之一是细胞死亡信号蛋白(TNF-2、FasL、TRAIL 和 APO-3L) 盘绕黏附到它的同源细胞表面的接受器上。目前5个死亡受体cDNA 序列已清楚,它们是Fas 分子(CD95/apo-1)、肿瘤坏死因子受体-1 (TNFR-1)、死亡受体-3

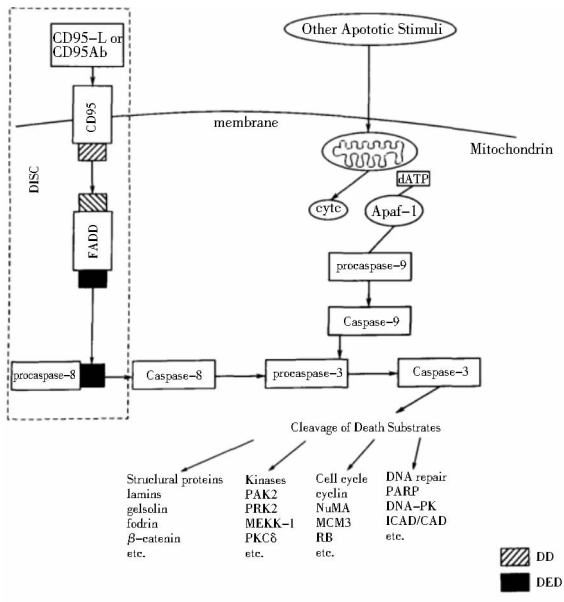


图1 Caspase 引起细胞凋亡的方式及途径

(DR3、WSL-1、TRAMP、LARD)、DR4 和 DR5 (APO-2、TRAIL-R2)。Fas 分子的配体为 FasL; TNFR-1 配体为 TNF- α ; DR3 为 APO-3L, 而 DR4H 和 DR5 配体为 TRAL、APO-2。死亡受体包含一个明显的细胞质区域, 由 80 个氨基酸残基构成的该区有重要的蛋白水解功能, 这个区域被称为“死亡区域”。由于死亡受体分子中的死亡结构域 (death domain, DD) 有相互积聚的倾向, 死亡配体与其受体结合后导致其死亡结构域相互积聚并与转节器分子的死亡结构域相互结合, 使死亡受体分子活化。死亡受体与转节器分子结合后导致细胞内 Caspase 酶原 (pro-caspase) 在局部聚集, 通过转节器分子的另一端含有 Caspase 酶原分子相似的死亡效应器蛋白结构域相互串联合构成大分子复合物, 称为“凋亡酶体” (apoptosome)。

通过膜的死亡受体作用, Caspase 可以被细胞外部因子如 FasL (Fas ligand) 或 Fas 抗体激活, ADD 与募集而来的 procaspase-8 的 DED 结合形成信号复合物, 使 pro-caspase-8 自我水解、活化, 形成活性 Caspase-8, 激活的 Caspase-8 激活下游的 Caspase, 从而引起细胞凋亡; Caspase-8 除了直接激活 Caspase-3 外, 还可直接切割胞质的 Bcl-2 家族成员 Bid 前体, 形成截断的 Bid (truncated Bid, tBid), 激活的 tBid 转位到线粒体, 触发 bak 和 bax 同源寡聚作用, 启动细胞色素 C 的释放, 因此 Bid 将凋亡信号从死亡受体途径传递到线粒体途径, 把死亡受体通路和线粒体通路联系起来, 有效的放大了凋亡信号。而 bcl-2 蛋白对 Caspase-3 有拮抗作用。线粒体通路和内质网通路也有密切的联系。许多情况下, 内质网钙离子释放是线粒体释放细胞色素 C 的一个早期事件, 即依赖内质网的线粒体内钙离子改变是重要的促进细胞色素 C 释放的信号。

3.2 线粒体介导的内源性凋亡通路 由线粒体介导的内源性凋亡通路是哺乳动物细胞程序性死亡的主要途径。细胞在受到诸如 DNA 损伤、细胞周期阻滞、毒素和 ATP 耗竭等的凋亡刺激时, 可导致线粒体膜肿胀, 通透性增高, 从而使原先位于线粒体内的与凋亡相关的活性物质释放出来, 这些活性物质包括细胞色素 C, 凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 核酸内切酶^[15]和 Bit1 (Bcl-2 inhibit of transcription)^[16]等, 其中, 由 AIF 和 Bit1 介导的凋亡是

Caspase 非依赖性的凋亡。细胞色素 C 能与凋亡酶激活因子-1 (optosis protease-activating factor 1, Apaf-1) 及 Caspase-9 形成凋亡体 (即 apoptosome), Caspase-9 自我剪切活化^[17], 在 dATP、ATP 存在下活化 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-7 等成员, 使凋亡进行下去。线粒体内部释放的 pro-caspase-3 直接参与凋亡信号的转导。这样就有可能存在一个 Caspase 和线粒体自身反馈的环, 凋亡刺激导致线粒体细胞色素 c、AIF、Caspase 释放, Caspase 的活化又促进诱发这一过程, 这对于凋亡的加速和凋亡信号传递有十分重要的意义。线粒体参与凋亡转导的机制主要有 2 个方面: 线粒体质膜的渗透性改变, PT 孔的开放使线粒体基质和胞浆内的离子得以平衡流动, 使原来存在的线粒体跨膜电位 ($\Delta\Psi_m$) 被驱散。离子的流动有可能造成线粒体基质的高渗状态, 从而使线粒体膨胀、细胞骨架蛋白受压, 直接导致细胞凋亡的发生。线粒体的释放反应, 线粒体内膜含有许多死亡促进因子 (DPF), 包括细胞色素 C、凋亡诱导因子 (AIF)、促死亡蛋白、Caspase 酶原等。

这两种途径并不是相互独立的, 而是相互交错的, 如在 FAS 应答的肝细胞凋亡途径中, FAS 介导的 Caspase-8 活化不能达到足够的水平, 需要借助线粒体途径放大凋亡信号。活化的 Caspase-8 将胞质中的 BID 剪切, 形成活性分子即梭基端 tBid (truncated Bid), tBid 进入线粒体, 导致细胞色素 C 释放, 使凋亡信号放大, 激活更多的 Caspase-8。Caspase-8 是通过二聚化作用而激活的, 如 Donepudi M 所说, DISC 联合高效的激活的影响因子 Caspases, 尤其是 Caspase-3, 导致凋亡最终步骤的执行^[18]。

3.3 内质网介导的凋亡通路 内质网参与维持细胞内钙离子内环境稳定、膜蛋白的合成、修饰和折叠, 内质网在凋亡信号处理过程中有重要作用。导致下游 Caspase 和其他蛋白酶的激活。虽然其确切机理还不清楚, 但是内质网通路不同于线粒体或死亡受体介导的凋亡通路。研究表明, 钙离子在凋亡的调节过程中发挥重要作用。Calreticulin 是内质网腔主要的结合钙离子的分子伴侣, 调节细胞内钙离子的动态平衡。研究发现 Caspase-12 存在于内质网膜, 是内质网应激 (如内质网钙离子内环境紊乱以及过量内质网蛋白积累) 诱导的凋亡所必需的。当内质网钙离子动态平衡破坏或过多蛋白积聚于内质网

时,可直接激活位于内质网上的 Caspase-12。同时也导致胞质中的 Caspase-7 转移到内质网表面,进一步激活 Caspase-12, 激活的Caspase-12 可进一步剪切 Caspase-3, 而引发细胞凋亡,此过程由内质网失常引起, 与以膜或线粒体为靶位点的凋亡信号触发无关。

4 Caspase 的调节

4.1 Bcl-2 家族在凋亡中的作用 在 Bcl-2 家族成员中, 有对凋亡起抑制作用的蛋白, 如 Bcl-2、Bcl-XL, 也存在着促进凋亡的蛋白, 如 Bid、Bax、Bak 等^[20]。Bid 蛋白是 Bcl-2 家族中唯一含有 1 个 BH-3 结构域的凋亡分子, 它可以被死亡受体途径的 Caspase-8 裂解成具有活性的 tBid 片段, 引起线粒体外膜 MPT 的发生; 或与 Bax、Bak 相互作用, 引发线粒体内促凋亡分子如 Cyto-c、AIF、EndoG、Smc/DIA-BLO、Omi/HtraA2 的释放, 最后激活细胞凋亡的线粒体途径^[21]。Bcl-2、Bcl-XL 和 Bax 能在线粒体外膜上形成离子通道, 通过控制其开放而调节 MPT。MPT 提高后, 线粒体就可以释放凋亡诱导蛋白, 正常情况下 Bcl-XL 与 Apaf-1 结合, 使 Apaf-1 不参与激活 Procaspase-9。当细胞受到死亡信号刺激时, Bax 可与 Bcl-XL 相互作用, 去除 Bcl-XL 对 Apaf-1 的抑制作用。在 cyto-c 被释放后和 ATP 充足时, 游离于胞浆中的 Apaf-1 可通过其 CARD 与 Procaspase-9 结合。使 Procaspase-9 自身水解激活。Caspase-9 随后激活效应型 Caspase-3, Caspase-3 再激活 DFF/CAD(一种 DNA 酶)引起细胞凋亡。

4.2 线粒体与 Caspase Caspase 可直接诱导细胞凋亡, 也可被死亡信号激活后, 再激活第二信使如神经酰胺、Ca²⁺、Bcl-2 的修饰, 细胞内氧化还原水平的改变, Bax、Bak 和 C-Myc 的过分表达等作用于线粒体再诱导凋亡。只有这样死亡信号才能够突现级联放大, 加快细胞凋亡。

5 Caspase 家族与细胞凋亡的研究对畜牧业生产和研究的意义

随着畜牧业的不断发展, 畜禽肿瘤疾病也不断增多, 抗肿瘤的研究在防治畜禽肿瘤疾病方面也具有巨大的潜力。研究表明, 中草药具有细胞毒类抗肿瘤作用, 诱导癌细胞分化, 抗癌侵袭、转移作用,

抗信息传递, 逆转肿瘤的多药耐药性, 抑制端粒酶活性, 作用于细胞周期和细胞凋亡, 在畜禽肿瘤疾病防治中具有非常大的潜能和前景。中草药抗肿瘤的主要活性成分皂甙类可通过抑制肿瘤细胞分裂、增殖和诱导肿瘤细胞凋亡, 以及增进机体免疫功能达到间接抗肿瘤的作用; 多糖类可通过对肿瘤细胞进行直接抑制和杀灭作用; 生物碱类可诱导肿瘤细胞凋亡。在国外, 中草药的开发和临床应用也取得了很大的发展, 特别是近年来国外众多的医药企业加大了对中医中药的钻研后, 发现了中草药在防治人畜疾病方面的巨大潜力。如发现广豆根酮是从中药广豆根中分离得到的化合物, 其衍生物可用于胃溃疡的治疗; 美国于 1971 年从短叶红豆杉中分离得到紫杉醇对体外肿瘤细胞和动物肿瘤具有较好的效果, 同时对白血病、卵巢癌、黑色素瘤、肺癌等均有明显的效果。通过药物诱导肿瘤细胞凋亡来抑制肿瘤生长已成为当今畜牧行业控制和治理肿瘤的新方向。

6 结语与展望

Caspase 的活化是导致细胞凋亡的中心环节, 细胞凋亡功能的抑制将导致肿瘤的发生及免疫功能的异常, 而细胞凋亡功能亢进与组织损伤和器官功能衰竭的发病密切相关。例如①凋亡不足引起的疾病有: 肿瘤。②凋亡过度引起的疾病有: 病毒感染, 如艾滋病、SARS 等。③再灌注损伤, 如脑中风后遗症, 心肌缺血等。因此随着对 Caspase 的结构、特性及其在凋亡中的作用不断深入的了解, 将有助于人类对生命奥秘的了解和对肿瘤等疾病的诊断和最终治疗。因此, 对于 Caspase 的深入研究将对其依赖的细胞凋亡相关肿瘤和疾病有可能作为治疗的又一新靶点, 从而为基因治疗提供新的途径。

参考文献:

- [1] Mazumder S, Plesca D, Almasan A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis [J]. *Methods Mol Biol*, 2008, 414:13-21.
- [2] 弓娟琴, 陈志强, 李文忠, 等. Fas 介导的凋亡与 Caspase 家族[J]. *国外医学: 肿瘤学分册*, 2001, 27(5):279-280.
- [3] D'Costa A M, Denning M F. A caspase-resistant mutant of PKC-delta protects keratinocytes from UV-induced apoptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2005, 12(3):224-232.
- [4] Logette E, Solary E, Corcos L. Identification of a functional DNA binding site for the SREBP-1 transcription factor in the first in-

- tron of the human caspase-2 gene [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005,1738(1-3):1-5.
- [5] Lee S C, Chan J, Clement M V, *et al.* Functional proteomics of resveratrol-induced colon cancer cell apoptosis:caspase-6-mediated cleavage of laminA is a major signaling loop [J]. *Proteomics*, 2006, 6(8):2386-2394.
- [6] Shakibaei M, John T, Seifarth C, *et al.* Resveratrol inhibits IL-1 β -induced stimulation of caspase-3 and cleavage of PARP in human articular chondrocytes *in vitro* [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2007, 1095: 554-563.
- [7] Stepien A, Izdebska M, Grzanka A. The types of cell death [J]. *Postepy Hig Med Dosw(Online)*,2007,61:420-428.
- [8] Joseph E K, Levine J D. Caspase signalling in neuropathic and inflammatory pain in the rat [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(11): 2896-2902.
- [9] Visconti R, D'Adamio L. Functional cloning of genes regulating apoptosis in neuronal cells [J]. *Methods Mol Biol*, 2007, 399: 125-131.
- [10] Kuribayashi K, Mayes P A, El-Deiry W S. What are caspases 3 and 7 doing upstream of the mitochondria [J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(7):763-765.
- [11] Lockshin R A. Programmed cell death: history and future of a concept [J]. *J Soc Biol*,2005,199(3):169-173.
- [12] Thornberry N A, Lazebnik Y L. Caspase: Enemies within [J]. *Science*,1998, 281:1312-1316.
- [13] Long S, Wilson M, Bengten E, *et al.* Identification and characterization of a FasL-like protein and cDNAs encoding the channel catfish death-inducing signaling complex [J]. *Immunogenetics*, 2004, 56:518-530.
- [14] McConkey D J, Nutt L K. Calcium flux measurements in apoptosis [J]. *Methods Cell Biol*, 2001,66:229-246.
- [15] Li LY, Luo X, Wang X. Endonuclease G is an apoptotic DNase when released from mitochondria [J]. *Nature*,2001, 412(6842): 95-99.
- [16] Jan Y, Matter M, Pai J T, *et al.* Mitochondrial Protein, Bcl-2, mediates apoptosis regulated by integrins and Grb2/SOS/RAF1 cascade [J]. *Cell*,2004, 116(5):751-762.
- [17] Boatright K M, Salvesen G S. Mechanisms of caspase activation [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2003, 15:725-731.
- [18] Donepudi M, Mac Sweeney A, Briand C, *et al.* Insights into the regulatory mechanism for caspase-8 activation [J]. *Mol Cell*,2003, 11: 543-549.
- [19] Du C, Fang M, Li Y, *et al.* Smac, a mitochondria protein that promotes cytochrome C-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition [J]. *Cell*, 2000, 102:33-42.
- [20] Los M, Wesselborg S, Schulze O K. The role of Caspases in Development, immunity, and apoptotic signal transduction: lessons from knockout mice [J]. *Immunity*, 10(6):629-639.
- [21] Ding W X, Ni H M, DiFrancesca D. Bid-dependent generation of oxygen radicals promotes death receptor activation-induced apoptosis in murine hepatocytes [J]. *Hepatology*, 2004, 40(2):403-13.

Relationship of Caspase family and apoptosis

ZHAO Rui-jie^{1,2}, WANG hui¹, WANG Guang-bin¹, NA ri-su¹, JIN Da-peng¹, GUAN Wei-jun^{1*}, MA Yue-hui^{1*}

(1. Institute of Animal Science, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China ;

2. College of Veterinary Medicine, Northwest Agriculture and Forestry University, Shanxi Yangling 712100, China)

Abstract: Apoptosis is a regulatory physiological process to cell death. The signal cascade triggered by caspases plays a key role in apoptosis. The two main apoptotic signal pathways are the cytochrome c/dATP-dependent one and that triggered by death receptors. Effector caspases activated by initiator caspases, which subsequently cleave death substrates and lead to apoptosis. The review rests on the relationship between caspases and apoptosis, and illustrates their biological characteristics and molecular mechanisms of the functional role.

Key words: caspase; apoptosis; molecular mechanism