

凋亡抑制基因Bcl-xL的研究进展

郭文娟, 王爱英

郭文娟, 王爱英, 北京大学第三医院消化科 北京市 100083
国家自然科学基金资助项目, No. 30571810
作者贡献分布: 本文由王爱英选题, 郭文娟收集资料; 论文写作
由郭文娟和王爱英共同完成.
通讯作者: 王爱英, 100083, 北京市海淀区花园北路49号, 北京
大学第三医院消化科. wangaiy@bjmu.edu.cn
电话: 010-82265533
收稿日期: 2008-06-03 修回日期: 2008-07-31
接受日期: 2008-08-17 在线出版日期: 2008-09-08

Research progress in anti-apoptosis gene Bcl-xL

Wen-Juan Guo, Ai-Ying Wang

Wen-Juan Guo, Ai-Ying Wang, Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China
Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30571810
Correspondence to: Ai-Ying Wang, Department of Gastroenterology, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100083, China. wangaiy@bjmu.edu.cn
Received: 2008-06-03 Revised: 2008-07-31
Accepted: 2008-08-17 Published online: 2008-09-08

Abstract

Apoptosis is a physiological process that an organism selectively eliminates cells that are no longer needed, or have been damaged, or are dangerous. Bcl-xL, an important member of the Bcl-2 family that plays indispensable roles in regulating cell survival and apoptosis, is frequently over-expressed in various kinds of human cancers. The inhibition of this molecule is associated with decreased tumorigenesis and resistance to conventional chemotherapy. This article briefly reviews some progresses in the study of Bcl-xL in the past few years.

Key Words: Bcl-xL; Cell apoptosis; Tumor

Guo WJ, Wang AY. Research progress in anti-apoptosis gene Bcl-xL. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(25): 2871-2876

摘要

Bcl-xL是Bcl-2家族的重要成员, 在抑制细胞凋亡中发挥了重要作用. 凋亡是由基因调控的细胞主动自杀过程, 机体通过凋亡将衰老畸

变的细胞从体内清除掉以维持内环境的稳定. Bcl-xL抑制凋亡的作用在肿瘤的发生、发展及耐药性中发挥了重要作用. 本文就Bcl-xL的结构表达、调控、功能、与肿瘤关系以及在耐药性中所起的作用作一综述.

关键词: Bcl-xL; 凋亡; 肿瘤

郭文娟, 王爱英. 凋亡抑制基因Bcl-xL的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(25): 2871-2876
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2871.asp>

0 引言

凋亡又称程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD), 其异常可以引起许多人类疾病, 如肿瘤和退行性病变等. 目前已发现的Bcl-2家族成员超过25种^[1], 根据其结构和功能可以分为三类: 第I类具有抑制凋亡的作用, 包括Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1、A1/Bfl-1、Boo/Diva/Bcl-B、NR-13、ORF16、LMW5-HL、ELB-19和CED-9等, 这些蛋白含有4个Bcl-2同源结构域BH1、BH2、BH3、BH4. 第II类具有促进凋亡的作用, 包括Bax、Bak、Bok/Mtd和Bax-xs. 第III类只含有BH3结构域, 因此被称为BH3-only蛋白, 包括Bid、Bad、Noxa、Puma、Bmf、Biml/Bod、Bik/Nbk和EGL-1等. 近年来, Bcl-xL在抑制细胞凋亡, 促进肿瘤发生中的作用引起了人们的广泛重视. 本文就Bcl-xL的结构表达、调控、功能、与肿瘤关系以及在耐药性中所起的作用作一综述.

1 Bcl-xL的结构及表达

Bcl-xL是从禽类的互补DNA(cDNA)文库中鉴定出来的, 属于Bcl-2家族I类成员, 具有抑制细胞凋亡的作用. 其开放读码框架ORF(open reading frame)有44%与人和鼠的Bcl-2相同. Bcl-x基因有两个剪接变体: 长链mRNA编码具有抑制细胞凋亡作用的Bcl-xL, 由233个氨基酸组成的Bcl-2同系物; 短链mRNA编码170个氨基酸构成的Bcl-xs, 缺少构成BH1和BH2区域的63个氨基酸, Bcl-

■背景资料

Bcl-xL基因是Bcl-2家族的重要成员之一, 越来越多的研究表明, Bcl-xL基因在抑制肿瘤的发生、发展, 维持内环境的稳定过程中发挥着重要的作用.

■同行评议者

曹秀峰, 主任医师, 南京医科大学附属南京第一医院肿瘤中心; 王晓艳, 副教授, 湖南长沙中南大学湘雅三医院消化内科

■ 研发前沿

以基因为靶点, 进行干预治疗是目前临床和基础科学研究的热点, 有关Bcl-2家族其他成员的研究表明, 其家族成员可能是临床干预治疗的重要靶点。

xs可能通过抑制Bcl-2和Bcl-xL发挥其促进凋亡的作用^[2]。

Bcl-xL是第一个阐明空间结构的Bcl-2家族成员, Muchmore *et al*利用X射线晶体衍射(X-ray crystallography)和核磁共振分光术(NMR spectroscopy)相结合的方法分析Bcl-xL的结构^[3]。其分子中由长度可变的环状结构连接8个 α 螺旋结构。BH4、BH3结构域对应着第一和第二个 α 螺旋, BH1结构域对应着第五个 α 螺旋及其上游的环状结构, 而BH2结构域则与第六个 α 螺旋及其下游的环状结构相对应。分析显示, Bcl-xL的26-83位的氨基酸残基被丙氨酸取代后, 该突变型较野生型更有利于抑制细胞凋亡, 说明该环并不有利于Bcl-xL的抗凋亡作用, 而可能发挥相反的作用。同样, Bcl-2也有类似的长环结构, 当其70位的丝氨酸被磷酸化后抑制凋亡的作用消失^[4]。进一步研究发现caspase-3切割Bcl-2的34位天冬氨酸后, 抑制凋亡的作用消失反而显示促进凋亡的作用^[5]。

三维结构显示, BH1、BH2、BH3结构域彼此近邻构成了疏水环的顶部, $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 构成疏水环的底部。这种疏水环类似于受体, 通过他可与Bcl-2家族中促凋亡蛋白如Bad、Bak等分子表面的配体结合, 形成异源二聚体^[6]。

在正常细胞中, Bcl-xL分布于胞质和膜上, 在凋亡信号作用下, Bcl-xL转位到线粒体外膜和其他细胞器膜上。在线粒体外膜上可以与其他促凋亡蛋白如Bad结合或形成离子通道维持线粒体外膜的完整性。Bcl-xL的离子通道与可溶性的N末端结构的重排有关, 与C末端跨膜区无关, 因此Bcl-xL的活性可以通过N末端结构域可逆性地插入线粒体膜进行调节^[7]。到目前为止, 线粒体膜上是否存在针对Bcl-2家族蛋白特异性的蛋白受体还不确定。体外试验表明: 构象的变化与酸性PH值和酸性脂质有关^[8], 这与许多细菌毒素如大肠杆菌素A、白喉毒素相似。因此这些毒素与Bcl-2家族蛋白之间可能存在相似的膜整合机制。

2 Bcl-xL的表达调控

Bcl-xL基因的表达主要在转录水平进行调节, 大量转录因子如: Sp1, AP-1, Oct-1, Ets, Rel/NF- κ B, STATs和GATA-1等, 可以对Bcl-x启动子区域的共同基序进行调节, 其中NF- κ B, STATs和Ets发挥了重要作用。有研究表明, NF- κ B可以被TAX刺激所激活, 从而进一步促进Bcl-xL基因的表达。人和鼠的Bcl-xL启动子中均含有NF- κ B的结

合位点, 在B细胞中可以由CD40激活, 在T细胞中则是由TAX的过度表达激活^[9]。在对人的多发性骨髓瘤细胞系的研究中发现, IL-6介导的信号通路能够激活Stat3和Janus激酶, 进而诱导了Bcl-xL的表达, 导致凋亡减少引起多发性骨髓瘤^[10]。NF- κ B和STAT3的激活可以上调Bcl-xL的表达, NF- κ B或STAT3的抑制以及P53的过度表达则下调Bcl-xL的表达, 导致Bax/Bcl-xL比例的增加, 从而促进细胞凋亡。并且有研究认为, NF- κ B和STAT3的抑制、P53的过度表达三者的相互配合是目前调节Bax/Bcl-xL的比例并使之恢复正常最为有效的方式^[11]。Boon-Ung *et al*在吐根素对人前列腺癌细胞系的研究中发现, 蛋白磷酸酶-1通过对Bcl-x mRNA外显子2选择剪接, 下调了Bcl-xL mRNA水平的同时增加Bcl-xs mRNA水平^[12]。Alfano *et al*在尿激酶对人视网膜色素上皮细胞凋亡的研究中发现, MEK/ERK和PI3K/Akt途径可以激活Bcl-xL的转录, 从而在细胞黏附、迁移、转移中发挥了重要作用^[13]。另外, 类固醇激素受体包括糖皮质激素和黄体激素受体也可以通过与Bcl-x启动子结合来促进其表达^[14]。

在转录后调节的研究中发现, c-jun氨基末端激酶可以使Bcl-xL本身的状态影响其抗凋亡活性, 例如c-jun氨基末端激酶可以使Bcl-xL磷酸化而抑制其抗凋亡活性。

3 Bcl-xL的功能

3.1 Bcl-xL的生物学活性 尽管Bcl-xL和Bcl-2在抗凋亡中均发挥了重要的作用, 但在不同的细胞类型和不同的死亡信号作用过程中, 两者发挥的作用并不相同^[15]。Bcl-xL不仅可以抑制细胞凋亡, 而且可以抑制细胞坏死^[16]。例如, 在活性T细胞的凋亡过程中, 是由Bcl-2的表达上调发挥主要作用, 而在NK细胞中, 则是由Bcl-xL表达上调发挥主导从而抑制其凋亡发生^[17]。在过度肝切除和Fas/CD95配体导致的肝细胞凋亡中, 胰岛素和前列腺素通过增加Bcl-xL的表达发挥抗凋亡作用^[18]。Bcl-xL在鼠的T细胞中抑制Fas诱导的细胞凋亡, 也可以抑制Fas诱导的B细胞凋亡。CD4⁺ T细胞中, 调节IKKB活性和Bcl-xL的表达可以调节T细胞克隆的寿命和增值率。催乳素可以通过增加Bcl-xL的表达促进胰岛Beta细胞的存活。

3.2 Bcl-xL与细胞凋亡 大量研究表明Bcl-xL参与多种蛋白质-蛋白质相互作用发挥其抑制凋亡功能。在内源性凋亡途径中, Bcl-xL通过阻断

Bax对线粒体外膜的破坏发挥抗凋亡作用^[19];在死亡配体诱导的外源性凋亡途径中, Bcl-xL通过干扰死亡诱导信号复合体DISC(death-inducing signaling complex)的组装, 从而抑制了半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶Caspase-8(Cysteinylaspartate specific proteinase-8)的活性^[20]。在哺乳动物中, Bcl-xL和Bcl-2通过干扰Caspase-3的活性阻止凋亡, 也可以通过维持线粒体膜电位和控制活性氧ROS(reactive oxygen species)的毒性发挥其抗凋亡的作用^[21]。因此, Bcl-xL通过多种蛋白质-蛋白质的相互作用发挥其抗凋亡功能, 但是细胞色素C转移到胞质的具体机制尚不清楚^[22]。在早期的免疫沉淀研究中, 细胞色素C通过与Bcl-xL特异的相互作用作为对离子辐射和遗传毒性效应的应答反应。Bcl-xL也可以通过不依赖细胞色素C的途径发挥其抗凋亡作用。

Bcl-xL的三维立体结构与白喉毒素、大肠杆菌毒素的膜插入区非常相似, 都含有两个疏水的 α 螺旋可以插入脂质双分子层中形成离子通道^[23]。抗凋亡蛋白形成的通道为阳离子选择性, 促凋亡蛋白形成的通道为阴离子选择性, 导致了他们对细胞色素C的释放起相反的调控作用。Caspase-9的激活需要细胞凋亡蛋白酶活化因子Apafs的激活, 激活的Caspase-9再激活下游的效应分子Caspase-3引起细胞凋亡, 而Bcl-xL可以与Apaf-1、Caspase-9结合形成三元复合物, 阻断了级联反应, 从而发挥抑制凋亡的作用^[24-25]。Caspase切割Bcl-xL、Bcl-2等抗凋亡蛋白, 可以使他们无功能或转变为促凋亡分子, 因此诱导细胞凋亡。

3.3 Bcl-xL与其他Bcl-2家族成员的关系 Bcl-xL通过BH1、BH2、BH3结构域空间上邻近形成的疏水口袋与Bcl-2家族成员相互作用, BH3结构域是二聚体形成中的配体。BH3的疏水区插入BH1、BH2、BH3形成的疏水口袋, 介导分子间的二聚化发挥其抑制凋亡的生物学功能。当受到外界凋亡信号刺激时, BH3-only家族中的成员如: Bad、Bid、Bim等以其自身的BH3结构域与Bcl-xL结合, 使得原来与Bcl-xL相结合的Bax释放出来, 通过引起线粒体通透性转变孔道PTP(permeability transition pore)的开放^[26]或增加线粒体膜的通透性^[27]引起细胞色素C等一系列物质的释放导致细胞的凋亡。Bcl-xL的52、66位天冬酰胺脱酰胺后其抗凋亡作用减弱, 但也有实验显示: 包含这两个位点的序列缺失, Bcl-xL的抗凋亡作用反而增强, 可能的解释是这两

个位点的氨基酸所带的负电荷在维持其空间结构中发挥了重要的作用。Bcl-xL与促凋亡蛋白的BH3结构域结合, Bim与未脱酰胺基的Bcl-xL的结合力远大于与脱酰胺基的Bcl-xL的结合。视网膜母细胞瘤抑制基因Rb是在细胞周期转录调控和细胞分化中起重要作用的转录调节因子, 处在细胞生长和分化的中心环节。Rb的抗凋亡活性即通过抑制Bcl-xL的脱酰胺基作用来发挥的^[28]。Puma通过与Bcl-xL结合促进其降解。Bcl-xL与Bax在结构上相似, 但生物学行为截然不同。研究表明, 他们在功能上相似, 只是Bcl-xL缺乏增加膜通透性的能力, 因此, Bcl-xL在功能上类似显性负相Bax^[29-30]。

3.4 Bcl-xL与P53的关系 P53蛋白是由抑癌基因p53转录翻译得到的一种肿瘤抑制蛋白, 有“基因卫士”之称。其本质是一种核磷酸蛋白, 以转录因子的形式调节相关基因表达, 促进细胞周期停滞, 诱导细胞凋亡, 促进细胞终末分化。P53可通过与Bcl-xL结合, 对抗后者的抑制凋亡的作用^[31]。其结合位点不同于Bcl-xL与Bcl家族其他成员的位点。两者的结合受Bcl-2柔性区的调节, Bcl-xL柔性区是位于BH3和BH4区域之间的32-87的一段氨基酸序列, 其中32-68部分的氨基酸对Bcl-xL与P53的结合起正调节作用, 即结合之后促进细胞的凋亡; 而69-87部分的氨基酸主要对P53与Bcl-xL的结合起负调节作用, 去除这一段能够加强两者的结合, 从而促进细胞凋亡^[32]。

3.5 Bcl-xL的其他作用 Nakamura *et al*报道在大鼠心脏缺血/灌注模型中注射HGF(肝细胞生长因子, 是肝细胞和内皮细胞的强有力的促有丝分裂因子)后能够减少梗死面积并明显减少心肌细胞凋亡。他们的进一步研究发现: 损伤的心肌注射HGF后迅速上调Bcl-xL, 而不是Bcl-2, 因此认为Bcl-xL在HGF对心脏保护过程中起核心作用。鼠B细胞转基因表达Bcl-2或Bcl-xL可以增强体内多聚糖对链球菌肺炎的应答反应^[33]。Bcl-xL在B细胞中过表达, 促进了Th1应答反应并加剧胶原诱导的关节炎^[34]。Bcl-xL基因转移抑制Bax转位并延长鼠心肌冷藏时间^[35]。Bcl-xL在体内对树突状细胞的存活起重要作用并对效应T细胞和记忆T细胞的产生发挥重要作用^[36-37]。

4 Bcl-xL的表达与恶性肿瘤

4.1 Bcl-xL与消化系统肿瘤 Bcl-xL与Bcl-2有着高度的序列同源性并且在许多肿瘤中共同表达, 但有着不同的生物学作用。结肠癌是一种异型

■相关报道

Alfano *et al*在尿激酶对人视网膜色素上皮细胞凋亡的研究中发现, MEK/ERK和PI3K/Akt途径可以激活Bcl-xL的转录, 从而在细胞黏附、迁移、转移中发挥了重要作用。

■创新盘点

本文总结了近年来关于Bcl-xL基因的研究进展,并重点探讨了其表达调控与肿瘤发生、发展的关系,为进一步深入研究Bcl-xL基因提供了重要的文献参考。

性肿瘤,由不同生长速率和转移潜能的癌细胞组成。在正常结肠黏膜中,Bcl-2主要表达于隐窝底部的上皮细胞中,表面的Bcl-2表达缺失。在肿瘤组织中,其表达弥散且位于胞质中^[38]。Bcl-2表达的增高与结直肠癌的发生有关。与Bcl-2的表达相比,Bcl-xL表达于大多数结肠癌中。在正常的结肠黏膜中,Bcl-xL弥散地表达在隐窝的全层;在结肠癌组织中为胞质弥散性颗粒状染色。尽管Bcl-2和Bcl-xL都发挥了抗凋亡作用,但其途径不同。Bcl-xL对凋亡的抑制作用强于Bcl-2,因为Bcl-xL的过度表达可以抑制凋亡通路。

在结直肠癌中,Bcl-xL mRNA表达明显增强,占83%,Bcl-xL/Bax的比值明显升高^[39],Bcl-xL过度表达会引起多重耐药性。以目的基因Bcl-xL为靶点的siRNA(small interfering RNA)使得Bcl-xL基因转录后沉默,降低了Bcl-xL蛋白的表达,可以增加细胞的凋亡,抑制细胞生长,从而达到治疗肿瘤的目的。最近研究表明,表达针对Bcl-xL的含有U6启动子的小分子发卡样RNA(Ad/Bcl-xL shRNA)重组腺病毒可以有效的降低Bcl-xL在结肠癌中的表达并降低癌细胞的活性,且增加了对化疗药物如五氟尿嘧啶的敏感性。

在食管鳞状细胞癌中,Bcl-xL的表达升高导致了对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体TRAILD的抵抗,因此阻断Bcl-xL的过度表达可以使其对TRAIL联合化疗药物的敏感性增加。

在肝癌中,Bcl-xL的表达亦明显升高,过度表达的Bcl-xL有效地阻断了大剂量阿霉素诱导的凋亡,但不影响小剂量阿霉素诱导的细胞凋亡。因此,小剂量的阿霉素可以用于Bcl-xL过度表达的肝癌的治疗^[40]。另外,Bcl-xL通过阻止ERK和PKB的失活以抑制凋亡。十字孢碱通过PKB/MAPK信号途径诱导肝细胞凋亡,因此,Bcl-xL的过表达可以抵消十字孢碱引起的肝细胞凋亡。

4.2 Bcl-xL与泌尿系统肿瘤 膀胱癌组织中普遍表达Bcl-xL基因,其阳性率和基因的表达水平均明显高于正常的膀胱组织。Bcl-xL的过度表达与膀胱癌的发生、发展和复发有关。Li *et al*报道,前列腺癌细胞系PC-3瘤细胞中Bcl-xL过表达,他在蛋白激酶抑制剂十字孢碱(STS)诱导瘤细胞凋亡的作用中起重要的拮抗作用,下调Bcl-xL表达则恢复PC-3瘤细胞对STS的敏感性,提示前列腺癌细胞对药物介导的凋亡产生耐受性与Bcl-xL有关^[41],而且其表达与肿瘤的进展有关。在培养

的前列腺癌细胞系LNCaP研究发现,雄激素受体可以与Bcl-xL启动子结合,从而促进Bcl-xL的表达。在培养的前列腺癌细胞系LNCaP中,雄激素通过雄激素受体依赖机制,明显地增加Bcl-xL在mRNA和蛋白质水平的表达,导致体外细胞增殖和体内肿瘤生长。另外,Bcl-xL的表达明显增加了细胞周期蛋白D2的表达,这可能是Bcl-xL诱导细胞增殖和肿瘤生长的原因。

恶性肿瘤中,凋亡机制的失调是其耐药性产生的重要机制。凋亡抑制蛋白如Bcl-2、Bcl-xL表达量的增加是恶性肿瘤对放化疗敏感性降低的重要原因。在移行细胞癌中两者的表达增加,从而降低了其对放化疗药物的敏感性^[42]。针对Bcl-2和Bcl-xL的AS-ODNs可以增加化疗药物2,2-二氟脱氧胞嘧啶核苷、顺铂、丝裂霉素C、紫杉醇等的敏感性。在蛋白质水平,小分子的抑制物结合Bcl-xL蛋白,干扰了Bcl-xL与促凋亡蛋白的BH3结合,因此诱导细胞死亡。与Bcl-xL有亲和力的小分子蛋白因其廉价且便于运送,成为有潜力的治疗肿瘤的物质。

4.3 Bcl-xL与血液系统肿瘤 细胞外信号调节激酶ERK1/2信号通(Raf-MEK1/2-ERK1/2)是经典的MAPK信号转导路径,ERK1/2可以激活Bcl-xL的表达。在NHL B细胞淋巴瘤中,利妥昔单抗通过下调Bcl-xL和Bcl-2的表达使肿瘤细胞对药物的敏感性增加。Raf-1激酶抑制蛋白RKIP通过与Raf-1结合,抑制下游的信号转导。RKIP的过量表达明显的降低了Raf-1激酶域BXB的转化率和减少了激活蛋白AP-1依赖的转录。利妥昔单抗通过上调RKIP的表达进而抑制ERK1/2通路,降低Bcl-xL的表达,增加了NHL耐药B细胞对化疗药物的敏感性。利妥昔单抗抑制细胞分裂素(丝裂原)活化蛋白激酶MEK1/2进而降低ERK1/2通路(Raf-1, MEK1/2和ERK1/2)和降低AP-1DNA结合活性和Bcl-xL基因的表达。因此,利妥昔单抗可以通过调节ERK1/2信号通路中的多个位点促进淋巴瘤细胞对化疗药物的敏感及凋亡^[43]。

4.4 Bcl-xL与其他系统恶性肿瘤 恶性胸膜间皮瘤中Bcl-xL的表达升高,对传统的化疗药物产生耐药性,因此针对Bcl-xL的特异性AON可以促进凋亡,也可以增加对传统化疗药物的敏感性^[44]。通过AON15999和顺铂的联合疗法,可以显著的降低Bcl-xL的表达,引起胸膜间皮瘤的凋亡^[45]。黑色素瘤细胞高表达Bcl-xL,可以用Bcl-xL的反义寡核苷酸来治疗,但正常的黑色素细胞也表达Bcl-2和Bcl-xL,因此在某种程度上

限制了该方法的应用. 除了直接促进凋亡作用外, Bcl-xL的反义寡核苷酸可以增加对化疗药物的敏感性, 而且反义寡核苷酸可以将Bcl-x前mRNA切割为Bcl-xs, 进一步促进了细胞的凋亡. 由于Bcl-2和Bcl-xL的同源性, 设计针对Bcl-2和Bcl-xL的反义寡核苷酸可以同时抑制两者的表达, 促进癌细胞的凋亡^[46].

舒林酸和三氧化二砷以协同作用的方式通过c-JunN末端激酶依赖的Bcl-xL磷酸化诱导人类肺癌H1299细胞的凋亡^[47]. 在小细胞肺癌细胞中, 成纤维细胞生长因子2通过激活胞外信号调节激酶上调Bcl-2和Bcl-xL使得癌细胞免于依托泊甙引起的凋亡^[20].

5 结论

目前, 面对肿瘤发病率的提高及其在化疗过程中的耐药性问题, 要求从分子水平深入研究肿瘤的发生、进展机制. 大量的研究表明, Bcl-xL在肿瘤的发生过程中发挥了重要的作用, 通过对Bcl-xL的研究, 探讨其在凋亡过程中所起的作用, 与其他Bcl-2家族成员的关系, 有利于了解其与肿瘤的发生以及耐药性的关系, 对肿瘤的临床治疗提供重要理论依据.

6 参考文献

- 1 Petros AM, Olejniczak ET, Fesik SW. Structural biology of the Bcl-2 family of proteins. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1644: 83-94
- 2 Kirkin V, Joos S, Zornig M. The role of Bcl-2 family members in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1644: 229-249
- 3 Muchmore SW, Sattler M, Liang H, Meadows RP, Harlan JE, Yoon HS, Nettesheim D, Chang BS, Thompson CB, Wong SL, Ng SL, Fesik SW. X-ray and NMR structure of human Bcl-xL, an inhibitor of programmed cell death. *Nature* 1996; 381: 335-341
- 4 Dramsi S, Scheid MP, Maiti A, Hojabrpour P, Chen X, Schubert K, Goodlett DR, Aebersold R, Duronio V. Identification of a novel phosphorylation site, Ser-170, as a regulator of bad pro-apoptotic activity. *J Biol Chem* 2002; 277: 6399-6405
- 5 Cheng EH, Kirsch DG, Clem RJ, Ravi R, Kastan MB, Bedi A, Ueno K, Hardwick JM. Conversion of Bcl-2 to a Bax-like death effector by caspases. *Science* 1997; 278: 1966-1968
- 6 Sattler M, Liang H, Nettesheim D, Meadows RP, Harlan JE, Eberstadt M, Yoon HS, Shuker SB, Chang BS, Minn AJ, Thompson CB, Fesik SW. Structure of Bcl-xL-Bak peptide complex: recognition between regulators of apoptosis. *Science* 1997; 275: 983-986
- 7 Thuduppathy GR, Terrones O, Craig JW, Basanez G, Hill RB. The N-terminal domain of Bcl-xL reversibly binds membranes in a pH-dependent manner. *Biochemistry* 2006; 45: 14533-14542
- 8 Basanez G, Zhang J, Chau BN, Maksaev GI, Frolov VA, Brandt TA, Burch J, Hardwick JM, Zimmerberg J. Pro-apoptotic cleavage products of Bcl-xL form cytochrome c-conducting pores in pure lipid membranes. *J Biol Chem* 2001; 276: 31083-31091
- 9 Sun A, Tang J, Hong Y, Song J, Terranova PF, Thrasher JB, Svojanovsky S, Wang HG, Li B. Androgen receptor-dependent regulation of Bcl-xL expression: Implication in prostate cancer progression. *Prostate* 2008; 68: 453-461
- 10 Khoshnan A, Tindell C, Laux I, Bae D, Bennett B, Nel AE. The NF-kappa B cascade is important in Bcl-xL expression and for the anti-apoptotic effects of the CD28 receptor in primary human CD4+ lymphocytes. *J Immunol* 2000; 165: 1743-1754
- 11 Lee TL, Yeh J, Friedman J, Yan B, Yang X, Yeh NT, Van Waes C, Chen Z. A signal network involving coactivated NF-kappaB and STAT3 and altered p53 modulates BAX/BCL-XL expression and promotes cell survival of head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 2008; 122: 1987-1998
- 12 Boon-Ung K, Yu Q, Zou T, Zhou A, Govitrapong P, Zhou J. Emetine regulates the alternative splicing of Bcl-x through a protein phosphatase 1-dependent mechanism. *Chem Biol* 2007; 14: 1386-1392
- 13 Alfano D, Iaccarino I, Stoppelli MP. Urokinase signaling through its receptor protects against anoikis by increasing BCL-xL expression levels. *J Biol Chem* 2006; 281: 17758-17767
- 14 Gascoyne DM, Kypta RM, Vivanco MM. Glucocorticoids inhibit apoptosis during fibrosarcoma development by transcriptionally activating Bcl-xL. *J Biol Chem* 2003; 278: 18022-18029
- 15 Demirci G, Li XC. IL-2 and IL-15 exhibit opposing effects on Fas mediated apoptosis. *Cell Mol Immunol* 2004; 1: 123-128
- 16 Fujimura S, Suzumiya J, Yamada Y, Kuroki M, Ono J. Downregulation of Bcl-xL and activation of caspases during retinoic acid-induced apoptosis in an adult T-cell leukemia cell line. *Hematol J* 2003; 4: 328-335
- 17 Zheng X, Wang Y, Wei H, Ling B, Sun R, Tian Z. Bcl-xL is associated with the anti-apoptotic effect of IL-15 on the survival of CD56(dim) natural killer cells. *Mol Immunol* 2008; 45: 2559-2569
- 18 Wang Y, Zhang B, Peng X, Perpetua M, Harbrecht BG. Bcl-xL prevents staurosporine-induced hepatocyte apoptosis by restoring protein kinase B/mitogen-activated protein kinase activity and mitochondria integrity. *J Cell Physiol* 2008; 215: 676-683
- 19 Breckenridge DG, Xue D. Regulation of mitochondrial membrane permeabilization by BCL-2 family proteins and caspases. *Curr Opin Cell Biol* 2004; 16: 647-652
- 20 Wang X, Zhang J, Kim HP, Wang Y, Choi AM, Ryter SW. Bcl-XL disrupts death-inducing signal complex formation in plasma membrane induced by hypoxia/reoxygenation. *FASEB J* 2004; 18: 1826-1833
- 21 Gabriel B, Sureau F, Casselyn M, Teissie J, Petit PX. Retroactive pathway involving mitochondria in electroloaded cytochrome c-induced apoptosis. Protective properties of Bcl-2 and Bcl-XL. *Exp Cell Res* 2003; 289: 195-210
- 22 Yadaiah M, Rao PN, Harish P, Bhuyan AK. High affinity binding of Bcl-xL to cytochrome c: possible relevance for interception of translocated cytochrome c in apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1774: 1370-1379
- 23 Krajewski S, Krajewska M, Shabaik A, Miyashita

■同行评价

本文对凋亡抑制基因Bcl-xL的研究进展进行综述, 从结构、功能、与肿瘤的关系等几方面阐明Bcl-xL基因的生物特征, 具有一定的意义, 但新颖性一般.

- T, Wang HG, Reed JC. Immunohistochemical determination of in vivo distribution of Bax, a dominant inhibitor of Bcl-2. *Am J Pathol* 1994; 145: 1323-1336
- 24 Pan G, O'Rourke K, Dixit VM. Caspase-9, Bcl-XL, and Apaf-1 form a ternary complex. *J Biol Chem* 1998; 273: 5841-5845
- 25 Hu Y, Benedict MA, Wu D, Inohara N, Nunez G. Bcl-XL interacts with Apaf-1 and inhibits Apaf-1-dependent caspase-9 activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4386-4391
- 26 Schlesinger PH, Gross A, Yin XM, Yamamoto K, Saito M, Waksman G, Korsmeyer SJ. Comparison of the ion channel characteristics of proapoptotic BAX and antiapoptotic BCL-2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 11357-11362
- 27 Tsujimoto Y, Shimizu S. VDAC regulation by the Bcl-2 family of proteins. *Cell Death Differ* 2000; 7: 1174-1181
- 28 Deverman BE, Cook BL, Manson SR, Niederhoff RA, Langer EM, Rosova I, Kulans LA, Fu X, Weinberg JS, Heinecke JW, Roth KA, Weintraub SJ. Bcl-xL deamidation is a critical switch in the regulation of the response to DNA damage. *Cell* 2002; 111: 51-62
- 29 Bolenz C, Becker A, Trojan L, Schaaf A, Cao Y, Weiss C, Alken P, Michel MS. Optimizing chemotherapy for transitional cell carcinoma by application of bcl-2 and bcl-xL antisense oligodeoxynucleotides. *Urol Oncol* 2007; 25: 476-482
- 30 Billen LP, Kokoski CL, Lovell JF, Leber B, Andrews DW. Bcl-XL inhibits membrane permeabilization by competing with Bax. *PLoS Biol* 2008; 6: e147
- 31 Mihara M, Erster S, Zaika A, Petrenko O, Chittenden T, Pancoska P, Moll UM. p53 has a direct apoptogenic role at the mitochondria. *Mol Cell* 2003; 11: 577-590
- 32 Petros AM, Gunasekera A, Xu N, Olejniczak ET, Fesik SW. Defining the p53 DNA-binding domain/Bcl-x(L)-binding interface using NMR. *FEBS Lett* 2004; 559: 171-174
- 33 Chattopadhyay G, Khan AQ, Sen G, Colino J, DuBois W, Rubtsov A, Torres RM, Potter M, Snapper CM. Transgenic expression of Bcl-xL or Bcl-2 by murine B cells enhances the in vivo antipolysaccharide, but not antiprotein, response to intact *Streptococcus pneumoniae*. *J Immunol* 2007; 179: 7523-7534
- 34 Zheng B, Marinova E, Switzer K, Wansley D, He H, Bheekha-Escura R, Behrens TW, Han S. Overexpression of Bcl(XL) in B cells promotes Th1 response and exacerbates collagen-induced arthritis. *J Immunol* 2007; 179: 7087-7092
- 35 Huang J, Nakamura K, Ito Y, Uzuka T, Morikawa M, Hirai S, Tomihara K, Tanaka T, Masuta Y, Ishii K, Kato K, Hamada H. Bcl-xL gene transfer inhibits Bax translocation and prolongs cardiac cold preservation time in rats. *Circulation* 2005; 112: 76-83
- 36 Hon H, Rucker EB 3rd, Hennighausen L, Jacob J. bcl-xL is critical for dendritic cell survival in vivo. *J Immunol* 2004; 173: 4425-4432
- 37 Zhang N, He YW. The antiapoptotic protein Bcl-xL is dispensable for the development of effector and memory T lymphocytes. *J Immunol* 2005; 174: 6967-6973
- 38 Han HS, Park YM, Hwang TS. Differential expression of Bcl-2, Bcl-XL and p53 in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1108-1114
- 39 Hayward RL, Macpherson JS, Cummings J, Monia BP, Smyth JF, Jodrell DI. Antisense Bcl-xL down-regulation switches the response to topoisomerase I inhibition from senescence to apoptosis in colorectal cancer cells, enhancing global cytotoxicity. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2856-2865
- 40 Park SS, Kim MA, Eom YW, Choi KS. Bcl-xL blocks high dose doxorubicin-induced apoptosis but not low dose doxorubicin-induced cell death through mitotic catastrophe. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363: 1044-1049
- 41 Li X, Marani M, Mannucci R, Kinsey B, Andriani F, Nicoletti I, Denner L, Marcelli M. Overexpression of BCL-X(L) underlies the molecular basis for resistance to staurosporine-induced apoptosis in PC-3 cells. *Cancer Res* 2001; 61: 1699-1706
- 42 Wang R, Lin F, Wang X, Gao P, Dong K, Wei SH, Cheng SY, Zhang HZ. Suppression of Bcl-xL expression by a novel tumor-specific RNA interference system inhibits proliferation and enhances radiosensitivity in prostatic carcinoma cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 943-952
- 43 Jazirehi AR, Vega MI, Chatterjee D, Goodglick L, Bonavida B. Inhibition of the Raf-MEK1/2-ERK1/2 signaling pathway, Bcl-xL down-regulation, and chemosensitization of non-Hodgkin's lymphoma B cells by Rituximab. *Cancer Res* 2004; 64: 7117-7126
- 44 Ozvaran MK, Cao XX, Miller SD, Monia BA, Hong WK, Smythe WR. Antisense oligonucleotides directed at the bcl-xL gene product augment chemotherapy response in mesothelioma. *Mol Cancer Ther* 2004; 3: 545-550
- 45 Littlejohn JE, Cao X, Miller SD, Ozvaran MK, Jupiter D, Zhang L, Rodarte C, Smythe WR. Bcl-xL antisense oligonucleotide and cisplatin combination therapy extends survival in SCID mice with established mesothelioma xenografts. *Int J Cancer* 2008; 123: 202-208
- 46 Olie RA, Hafner C, Kuttel R, Sigrist B, Willers J, Dummer R, Hall J, Stahel RA, Zangemeister-Wittke U. Bcl-2 and bcl-xL antisense oligonucleotides induce apoptosis in melanoma cells of different clinical stages. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 505-512
- 47 Jin HO, Seo SK, Woo SH, Lee HC, Kim ES, Yoo DH, Lee SJ, An S, Choe TB, Kim JI, Hong SI, Rhee CH, Park IC. A combination of sulindac and arsenic trioxide synergistically induces apoptosis in human lung cancer H1299 cells via c-Jun NH(2)-terminal kinase-dependent Bcl-xL phosphorylation. *Lung Cancer* 2008 Feb 15. [Epub ahead of print]

编辑 李军亮 电编 郭海丽