

## 凋亡蛋白酶活化因子-1与肿瘤相关性的研究进展

贾明旭, 陈吉

贾明旭, 内蒙古医科大学研究生学院 内蒙古自治区呼和浩特市 010059

贾明旭, 陈吉, 内蒙古医科大学第三附属医院(内蒙古包头市)消化内科 内蒙古自治区包头市 014010

贾明旭, 在读硕士, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由贾明旭完成; 陈吉审核。

通讯作者: 陈吉, 教授, 主任医师, 014010, 内蒙古自治区包头市昆都仑区少先路20号, 内蒙古医科大学第三附属医院(内蒙古包头市)消化内科。 [chenji2847@163.com](mailto:chenji2847@163.com)

电话: 0472-5992847

收稿日期: 2015-06-15 修回日期: 2015-07-09

接受日期: 2015-07-14 在线出版日期: 2015-08-18

### Apoptotic protease activating factor-1 and tumors

Ming-Xu Jia, Ji Chen

Ming-Xu Jia, Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010059, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Ming-Xu Jia, Ji Chen, Department of Gastroenterology, the Third Hospital Affiliated to Inner Mongolia Medical University (Inner Mongolia Baogang Hospital), Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Ji Chen, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Third Hospital Affiliated to Inner Mongolia Medical University (Inner Mongolia Baogang Hospital), 20 Shaoxian Road, Kundulun District, Baotou 014010, Inner Mongolia Autonomous Region, China. [chenji2847@163.com](mailto:chenji2847@163.com)

Received: 2015-06-15 Revised: 2015-07-09

Accepted: 2015-07-14 Published online: 2015-08-18

### Abstract

Apoptotic protease activating factor-1 (Apaf-1) functions as a core apoptosis factor in the mitochondrial apoptosis pathway. *Apaf-1* promoter methylation and loss of heterozygosity are the main causes of cancer, and lower expression of Apaf-1 is closely related to malignant tumors. Apaf-1 expression deletion and methylation

can be used as markers for deeper tumor invasion, frequent lymph node metastasis, tumor differentiation and poor prognosis. Apaf-1 can be used as a molecular target for anticancer therapy and prognosis prediction. Further research on Apaf-1 will contribute to the development of effective anti-tumor drugs. In this paper, we will review the biochemical structure and function of Apaf-1, Apaf-1 signal transduction pathway, expression of Apaf-1 in a variety of tumors, as well as its role in tumor occurrence, drug resistance and treatment.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Apoptotic protease activating factor-1; Tumor; Apoptosis

Jia MX, Chen J. Apoptotic protease activating factor-1 and tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(23): 3729-3735 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3729.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i23.3729>

### 摘要

凋亡蛋白酶活化因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)作为细胞凋亡的核心因子, 在线粒体凋亡途径中起着极其关键的作用。 *Apaf-1* 启动子甲基化和杂合性缺失是肿瘤发生的最主要因素, Apaf-1表达下调与多种恶性肿瘤的发生发展密切相关, 其表达情况可作为肿瘤浸润深度、淋巴结转移及肿瘤分化不良等预后不佳的标志物, Apaf-1也可作为抗癌治疗和判断预后的靶分子。 对其深入研究将有助于对抗肿瘤药物的研制。 本文就Apaf-1的生化结构和功能、信号转导

### 背景资料

1997年, Zou等首次从HeLa细胞系其胞浆内提取和克隆出凋亡蛋白酶活化因子-1(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)的cDNA, 并证实Apaf-1与之前在线虫体内发现的凋亡基因*CED-4*是同源类似物, 是一种抑癌基因。 在多种肿瘤中其表达降低或缺失, 这与*Apaf-1*基因启动子甲基化和12q22-23区域杂合性丢失等原因密切相关。 检测Apaf-1表达可作为判断肿瘤浸润、转移及预后的新生物学指标, 也可作为肿瘤治疗的靶因子。

### 同行评议者

陆斌, 副教授, 中国人民解放军第二军医大学

## ■ 研究前沿

诱发肿瘤的因素多种多样, 肿瘤的发生不仅是细胞增殖和分化异常引起, 细胞凋亡状态及其调控基因的异常也可参与肿瘤的发生发展, *Apaf-1* 基因启动子甲基化和12q22-23区域杂合性丢失是调控*Apaf-1* 基因表达的主要因素, 也是当今研究的热点课题, *Apaf-1* 甲基化的产生及相关影响因子的研究是热点中的重点。治疗方面的侧重点集中在基因耐药性的机制和化疗药物的作用机制, 对机制的深入研究利于临床抗肿瘤药物的制备和应用。

通路以及近年来关于*Apaf-1* 在多种肿瘤中的表达、肿瘤的发生机制及其在肿瘤的耐药与治疗中的作用等方面的最新研究进展作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 凋亡蛋白酶活化因子-1; 肿瘤; 凋亡

**核心提示:** 凋亡蛋白酶活化因子-1(apoptotic protease activating factor-1)作为核苷酸结合寡聚化结构域家族(NOD)成员之一, 通过诱发Caspase级联反应参与线粒体介导的细胞凋亡途径, 并在其中发挥核心作用。对其表达的检测有助于判断肿瘤的发生发展及预后情况。

贾明旭, 陈吉. 凋亡蛋白酶活化因子-1与肿瘤相关性的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(23): 3729-3735 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3729.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i23.3729>

## 0 引言

肿瘤的发生发展、转移与细胞凋亡缺陷相关<sup>[1]</sup>。凋亡蛋白酶活化因子-1(apoptotic protease activating factor-1, *Apaf-1*)是核苷酸结合寡聚化结构域家族(NOD)成员之一。*Apaf-1* 是一种抑癌基因且被认为是细胞凋亡的核心因子。其参与线粒体介导的细胞凋亡途径, 影响胚胎发育, 并与多种肿瘤的发生、化疗耐药性及预后密切相关。1997年, Zou等<sup>[2]</sup>在体外建立的HeLa细胞系研究细胞凋亡时, 首次从其胞浆内提取和克隆出*Apaf-1*的cDNA, 并证实*Apaf-1*与之前在线虫体内发现的凋亡基因*CED-4*是同源类似物。随后, Soengas等<sup>[3]</sup>通过对转移性黑色素瘤的研究证实*Apaf-1*是一种抑癌基因。本文就*Apaf-1*与肿瘤细胞凋亡的研究进展作一综述。

## 1 *Apaf-1*的结构及分布

人类*Apaf-1* 基因位于染色体13q23, 可编码1194个氨基酸, 蛋白分子质量约为130 kDa, 表达于细胞质中。*Apaf-1* 是一个多功能结构域衔接蛋白, 由3个主要结构组成: N-末端为半胱氨酸蛋白酶寡聚域(CARD)、核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)和C-末端12-13WD40重复结构域。其中, CARD提供与proCaspase9的结合位点, NOD提供一个核苷酸结合位点可

导致其自身寡聚化促进凋亡体形成, C-末端WD40重复结构域作为细胞色素c(cytochrome c, Cyt c)的结合位点并可使分子锁定在其抑制构象中<sup>[4,5]</sup>。*Apaf-1*亚型形成是选择性拼接的结果, 可以在N-末端的CARD和ATPase域间插入11个氨基酸或在C-末端第5个和第6个WD40重复域间插入一个WD40重复结构。*Apaf-1*LN的插入区是在CARD和ATPase域间, 而*Apaf-1*XL在N-末端和C-末端均有插入<sup>[6,7]</sup>。经RT-PCR检测, 在正常骨髓、结肠及脾组织中*Apaf-1*LN和*Apaf-1*XL表达量基本一致, 而在脑、胃、肾及骨骼肌中*Apaf-1*XL的表达量较高<sup>[8]</sup>。在人类胚胎、脑、心脏、胸腺、肺、胃肠道、肝、脾、胰、肾、卵巢、睾丸、骨骼肌及外周血白细胞等多种组织器官均有*Apaf-1*分布<sup>[2]</sup>。

## 2 *Apaf-1*的信号转导通路

当细胞受到放射、氧化应激、DNA损伤等损伤性因子刺激时便会启动*Apaf-1*所在的线粒体凋亡途径。线粒体膜间隙内所含有的Cyt c和线粒体源性Caspase的第二激活因子(SMAC)释放并通过BAX和BAK蛋白在线粒体外膜上形成的孔道进入细胞质, Cyt c可与胞质中*Apaf-1*的C-末端WD40重复结构域结合形成*Apaf-1*/Cyt c复合物, 该复合物可增强*Apaf-1*与ATP/dATP结合力, *Apaf-1*/Cyt c复合物与ATP/dATP结合后可诱导*Apaf-1*寡聚化形成七聚体<sup>[4,9]</sup>, 使得CARD暴露并结合proCaspase9形成凋亡复合体, 激活Caspase9<sup>[10,11]</sup>, 进而活化Caspase3并通过级联反应激活下游成分诱导细胞凋亡发生<sup>[12]</sup>, *Apaf-1*可认为是凋亡体的核心因子。其中分枝盐桥可能会促进Cyt c和*Apaf-1* WD域之间蛋白构象的变化, 介导复合体的形成<sup>[13]</sup>。此外, Ohsawa等<sup>[14]</sup>研究结果表明, *Apaf-1*/Caspase9信号调节通路还参与嗅觉神经系统轴突延伸、突触形成及神经元的成熟。

## 3 *Apaf-1*和肿瘤

**3.1 *Apaf-1*在肿瘤中的表达** *Apaf-1*在多种组织器官中均有分布, Paik等<sup>[15]</sup>对正常肠黏膜和腺瘤组织中的*Apaf-1*进行免疫染色后无一例外均出现阳性结果, 而77.5%(410例/529例)原发性大肠腺癌和88.2%(67例/76例)的转移癌中均缺失*Apaf-1*表达。在胃癌的研究中, Wang

等<sup>[16]</sup>研究发现, 胃癌组织中*Apaf-1*基因的表达明显低于癌旁正常组织标本. 在腹膜转移组胃癌原发灶中, *Apaf-1*的表达较无腹膜转移组低, 且腹膜转移组中腹膜转移灶的*Apaf-1*表达较原发灶减少<sup>[17]</sup>. 研究人员在对非小细胞肺癌的研究<sup>[18-20]</sup>中也发现, *Apaf-1*水平降低可以增加其发生率, 对*Apaf-1*进行核定位可提高5年生存率及有利于癌的早期诊断<sup>[21]</sup>. 此外, 黑色素瘤、白血病及宫颈癌中的*Apaf-1*表达均降低<sup>[22]</sup>. 在评估垂体腺瘤时, Tanase等<sup>[1]</sup>提出*Apaf-1*与其他重要的凋亡因子(如p53)一样是良好的肿瘤标志物. 总之, *Apaf-1*表达缺失可见于多种肿瘤, 且与肿瘤的侵袭和远处转移相关, 与肿瘤分期和分级无相关性. *Apaf-1*的表达还可能作为判断肿瘤术后是否发生转移的新生物学指标.

### 3.2 *Apaf-1*与肿瘤发生的调控机制

#### 3.2.1 *Apaf-1*基因启动子甲基化和杂合性缺失:

*Apaf-1*基因作为一种抑癌基因, 很少发生变异, 但启动子甲基化和杂合性缺失是其发生变异的主要原因<sup>[23]</sup>. Wang等<sup>[16]</sup>对杂合性丢失的5个多态位点进行分析, 得出*Apaf-1*基因启动子甲基化和12q22-23区域杂合性丢失是调控*Apaf-1*基因表达的主要因素. Sinha等<sup>[24]</sup>提出, *EZH2*可能是使DNA甲基转移酶甲基化及“沉默”靶基因的上游基因. 肿瘤组织中p53基因突变失活, 对*EZH2*基因启动区的抑制作用消失, 高表达的*EZH2*作用下游*Apaf-1*基因发生启动子区高甲基化而失活<sup>[25]</sup>. 马洪亮等<sup>[26]</sup>采用甲基化特异性PCR(methylation specific PCR, MSP)法对贲门腺癌(gastric cardiac adenocarcinoma, GCA)组织和癌旁组织中的*Apaf-1*甲基化状态进行检测, 发现癌组织比癌旁组织中的甲基化率显著增高, 且III-IV期明显高于I-II期, 且与组织学分化程度无关. 同时应用免疫组化法检测GCA组织及癌旁组织中*Apaf-1*和*EZH2*蛋白的表达后发现癌组织中*Apaf-1*蛋白的表达率显著低于癌旁组织, 与*Apaf-1*甲基化有关. 可见, *Apaf-1*的表达会受上游*EZH2*基因调控的影响. 此外, Ahmad等<sup>[27]</sup>应用MSP检测肾细胞癌*Apaf-1*基因甲基化状态, 发现在*Apaf-1*癌组织中的甲基化率显著高于正常组织(41.3% vs 14.8%,  $P < 0.001$ ), *Apaf-1*基因甲基化使肾细胞癌的风险增加了近4倍(OR = 4.056, 95%CI: 2.495-6.595), *Apaf-1*基因甲基化率也会随

Fuhrman分级程度而增高. 肾透明细胞癌和膀胱癌中均可观察到*Apaf-1*甲基化水平在肿瘤组织中显著增高<sup>[28-30]</sup>. 膀胱癌中*Apaf-1*的甲基化率与肿瘤分级分期的增加而升高<sup>[31]</sup>. 在大肠癌的研究中, Umetani等<sup>[32]</sup>提出, 大肠癌的发生与*Apaf-1*位于12q23等位基因失衡有关, 在转移癌组织中也有相同的表现, 但在腺瘤组织却未发现, 其中mRNA在相应失衡的等位基因中的表达也显著下降. 此外, 在皮肤黑色素瘤、胶质母细胞瘤、急性白血病和喉鳞状细胞癌中*Apaf-1*基因的表达均是降低的, 这与甲基化沉默有关<sup>[23,33,34]</sup>, 其中恶性黑色素瘤和急性髓细胞性白血病*Apaf-1*表达缺失及其甲基化与抵抗化疗药物有关<sup>[22]</sup>. 在结肠癌、卵巢癌和恶性黑色素瘤均有12q22-23 *Apaf-1*基因杂合性缺失<sup>[35-37]</sup>. 目前对*Apaf-1*引起肿瘤发生机制的研究大多集中在启动子甲基化方面, 但具体机制仍不十分明确, 需要进一步深入细致的研究.

3.2.2 miR-23a/*Apaf-1*调节轴: Yong等<sup>[38]</sup>通过荧光素酶检测法对*Apaf-1* mRNA 3'-UTR的miR-23a假定靶位点进行检测, 并采用RT-PCR和蛋白质印迹法(Western blot)对结直肠癌细胞株(SW480、SW620)及临床样本组织中的*Apaf-1*和miR-23a表达水平进行检测. 结果显示, SW480、SW620中的miR-23a表达受抑制后细胞活力将显著降低并会促进细胞凋亡, 临床样本组织中miR-23a上调会降低*Apaf-1*表达, 癌组织中*Apaf-1*表达较癌旁组织中表达降低, I-II期结肠癌中*Apaf-1*表达较III-IV期高. *Apaf-1*表达的增高通常伴有miR-23a的抑制和下游的Caspase3、7的活化<sup>[39]</sup>. 可见miR-23a对*Apaf-1*的表达存在有调控作用, 过度表达的反义miR-23会上调5-氟尿嘧啶引起线粒体途径的细胞凋亡<sup>[40]</sup>. 在脑胶质细胞瘤的研究<sup>[41]</sup>中也可见相同的结果. 由此可知, *Apaf-1*低表达会诱导转移癌的发生, 而miR-23a/*Apaf-1*调节轴在治疗结直肠癌和判断预后方面存在潜在应用.

3.2.3 其他相关调控机制: Sun等<sup>[42]</sup>在对喉鳞状细胞癌细胞株Hep-2中miR-221的机制及功能研究时发现, miR-221受到抑制后可引起的*Apaf-1*蛋白表达水平的升高, 从而激活Caspase3、8和9的凋亡途径, miR-221可能被用来作为喉癌治疗的新靶点. Pathak等<sup>[43]</sup>

### ■ 相关报道

Wang等采用半定量PCR和甲基化特异性PCR法检测*Apaf-1*基因在胃癌中的表达, 结果癌组织较癌旁组织表达明显降低, 并分析了杂合丢失的5个多态位点D12S346、D12S1706、D12S327、D12S1657和D12S393, 杂合性丢失的检出率分别为33%、8%、58%、12%和42%, 其中50%杂合性丢失出现在2个位点, 17%杂合性丢失出现在3个位点, 提示*Apaf-1*基因的杂合性丢失与其在胃癌中的表达降低有关. 另外, 胃癌组织中*Apaf-1*基因启动子甲基化率为49%, 癌旁组织为23%, 提示*Apaf-1*基因启动子甲基化和12q22-23区域杂合性丢失是调控*Apaf-1*基因表达的主要因素.



## ■ 创新盘点

本文在概括 *Apaf-1* 基因基础的结构、分布和信号通路外,还总结概括了 *Apaf-1* 在多种临床常见肿瘤中的表达、发生机制及其在肿瘤的耐药与治疗中的作用等方面的最新研究进展,侧重总结了 *Apaf-1* 与肿瘤发生的调控机制,为进一步探索肿瘤发生发展机制提供参考方向。

对美国白种人女性的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs)与非小细胞癌(non-small cell carcinoma, NSCLC)关系的调查研究发现, NSCLC发生与 *Apaf-1* SNP rs1007573密切相关, *Apaf-1* 基因激活Caspase9的裂解后诱发线粒体凋亡途径的发生。在生殖细胞肿瘤的研究中, Behjati等<sup>[44]</sup>为了明确 *Apaf-1* 在生殖细胞肿瘤的生化功能,对精原细胞中 *Apaf-1*、未分化标志物Oct-3/4和细胞增殖标志物Ki-67检测后发现其表达明显高于非精原细胞。精原细胞瘤和胚胎性癌(embryonal carcinoma, EC)为多能干细胞,其分化程度越低 *Apaf-1* 蛋白表达越高,而体细胞畸胎瘤的 *Apaf-1* 蛋白表达极,卵黄囊瘤(YST)和绒毛膜癌(CC)中 *Apaf-1* 蛋白表达介于二者之间。应用siRNA法表明,下调NEC8(胚胎性癌)和NEC14(混合癌)中的 *Apaf-1* 将会降低Ki-67和Oct-3/4的表达。 *Apaf-1* 下调后三个胚层的分化标记在中、外胚层明显增加。 NEC14中会见到增加的Ki-67,而Oct-3/4在 *Apaf-1* 下调后表达会明显下降。应用WST-1试剂检测细胞增殖率提示 *Apaf-1* 基因与细胞增殖和表面附着能力相关,表明 *Apaf-1* 基因参与未分化、高增殖细胞状态。 *Apaf-1* 作用于细胞增殖、分化的分子学机制有待被揭示,过表达或下调胚胎干细胞的 *Apaf-1* 将有助于揭示这一机制。

3.3 *Apaf-1* 在肿瘤的耐药与治疗中的作用 通过对上皮性卵巢癌耐药的研究发现,绝大多数原发性卵巢肿瘤和耐药卵巢细胞系中 *Apaf-1* 活性均偏低, *Apaf-1* 功能失调可能与该肿瘤的耐药表型有关。 Tan等<sup>[45]</sup>通过制备卵巢癌细胞胞浆提取物来检测内源性 *Apaf-1* 的功能,结果发现耐药卵巢癌细胞系中 *Apaf-1* 与proCaspase9结合受损并且对顺铂诱导细胞凋亡存在耐药性,证实蛋白翻译后修饰会导致 *Apaf-1* 功能被破坏,卵巢癌中的 *Apaf-1* 基因受损。 曲古抑菌素A(trichostatin A, TSA)可直接作用 *Apaf-1* 增高其表达活性,提高 *Apaf-1* 与proCaspase9的结合力,增强卵巢癌细胞对顺铂的敏感性。在对肿瘤化疗治疗中,天然植物产品日益得到重视,许多三萜皂苷已被用作预防和治疗癌症的药物,其中 $\alpha$ -常春藤素已被证明对多种类型的癌细胞具有细胞毒作用, Cheng等<sup>[46]</sup>对乳腺癌的研究得到,  $\alpha$ -常春藤素可诱导的线粒体膜电位和Cyt c释放 *Apaf-1* 到

细胞质的间隙去极化,从而促进Caspase3和Caspase9的激活,达到抑癌作用。在对胃癌的治疗研究中, Sun等<sup>[47]</sup>提出冬凌草甲素诱导细胞凋亡高度依赖线粒体途径与 *Apaf-1* 等的差异性表达相关。冬凌草甲素作为一种非常重要的抗肿瘤制剂可以抑制胃癌细胞的增殖<sup>[48]</sup>,从而达到抑制肿瘤生长、扩散的目的。此外,临床上应用三氧化二砷( $As_2O_3$ )治疗膀胱癌,是通过  $As_2O_3$  抑癌基因 *Apaf-1* 的表达上调<sup>[49]</sup>,进而通过线粒体凋亡途径,激活Caspase通路来激活抑癌作用<sup>[50]</sup>。目前,用 *Apaf-1* 作为肿瘤治疗靶点的研究日益得到重视,也可作为临床肿瘤治疗提供新的用药方案。

## 4 展望

最近研究<sup>[51]</sup>报道, RSK激酶(ribosomal S6 kinase)可以直接磷酸化 *Apaf-1* 上的两个位点,这是一种新的凋亡调控模式。小衔接蛋白14-3-3 $\epsilon$ 作用位于 *Apaf-1* 的NBD域S268位点后可使C-末端构象变化,阻碍Cyt c与 *Apaf-1* 的结合从而无法启动Caspase级联反应,阻止了细胞凋亡的发生。丙氨酸引起S268变异后减少了14-3-3 $\epsilon$ 与 *Apaf-1* 间的相互作用,可恢复Cyt c与 *Apaf-1* 的结合力,即便RSK激酶活性很高也无法阻止二者的结合,这为促进线粒体凋亡途径激活抑制肿瘤发生提供了新的思路。

## 5 结论

*Apaf-1* 作为近年发现的凋亡核心因子,其可能参与多种肿瘤浸润和淋巴结转移,是肿瘤分化不良及危险因素评估的指标,并可作为术前放疗的预后指标。上调 *Apaf-1* 可促进肿瘤的预后,故 *Apaf-1* 可作为抗癌治疗和判断预后的靶分子,通过对 *Apaf-1* 进行更多更深入的基础和临床研究将有助于制备有效的抗肿瘤药物。

## 6 参考文献

- 1 Tanase C, Albulescu R, Codrici E, Calenic B, Popescu ID, Mihai S, Necula L, Cruceru ML, Hinescu ME. Decreased expression of APAF-1 and increased expression of cathepsin B in invasive pituitary adenoma. *Onco Targets Ther* 2015; 8: 81-90 [PMID: 25565868 DOI: 10.2147/OTT.S70886]
- 2 Zou H, Henzel WJ, Liu X, Lutschg A, Wang X. Apaf-1, a human protein homologous to C. elegans CED-4, participates in cytochrome c-dependent activation of caspase-3. *Cell* 1997; 90: 405-413 [PMID: 9267021 DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80

- 501-2]
- 3 Soengas MS, Capodiceci P, Polsky D, Mora J, Esteller M, Opitz-Araya X, McCombie R, Herman JG, Gerald WL, Lazebnik YA, Cordon-Cardó C, Lowe SW. Inactivation of the apoptosis effector Apaf-1 in malignant melanoma. *Nature* 2001; 409: 207-211 [PMID: 11196646 DOI: 10.1038/35051606]
- 4 Reubold TF, Wohlgemuth S, Eschenburg S. Crystal structure of full-length Apaf-1: how the death signal is relayed in the mitochondrial pathway of apoptosis. *Structure* 2011; 19: 1074-1083 [PMID: 21827944 DOI: 10.1016/j.str.2011.05.013]
- 5 Bratton SB, Salvesen GS. Regulation of the Apaf-1-caspase-9 apoptosome. *J Cell Sci* 2010; 123: 3209-3214 [PMID: 20844150 DOI: 10.1242/jcs.073643]
- 6 Marek L. [The role of the apoptosome in the activation of procaspase-9]. *Postępy Hig Med Dosw (Online)* 2013; 67: 54-64 [PMID: 23475483 DOI: 10.5604/17322693.1032333]
- 7 Azad T, Tashakor A, Rahmati F, Hemmati R, Hosseinkhani S. Oscillation of apoptosome formation through assembly of truncated Apaf-1. *Eur J Pharmacol* 2015; 760: 64-71 [PMID: 25895636 DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.008]
- 8 Benedict MA, Hu Y, Inohara N, Núñez G. Expression and functional analysis of Apaf-1 isoforms. Extra Wd-40 repeat is required for cytochrome c binding and regulated activation of procaspase-9. *J Biol Chem* 2000; 275: 8461-8468 [PMID: 10722681 DOI: 10.1074/jbc.275.12.8461]
- 9 Hu Q, Wu D, Chen W, Yan Z, Yan C, He T, Liang Q, Shi Y. Molecular determinants of caspase-9 activation by the Apaf-1 apoptosome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 16254-16261 [PMID: 25313070 DOI: 10.1073/pnas.1418000111]
- 10 Yuan S, Topf M, Reubold TF, Eschenburg S, Akey CW. Changes in Apaf-1 conformation that drive apoptosome assembly. *Biochemistry* 2013; 52: 2319-2327 [PMID: 23521171 DOI: 10.1021/bi301721g]
- 11 Pang Y, Bai XC, Yan C, Hao Q, Chen Z, Wang JW, Scheres SH, Shi Y. Structure of the apoptosome: mechanistic insights into activation of an initiator caspase from Drosophila. *Genes Dev* 2015; 29: 277-287 [PMID: 25644603 DOI: 10.1101/gad.255877.114]
- 12 Reubold TF, Eschenburg S. A molecular view on signal transduction by the apoptosome. *Cell Signal* 2012; 24: 1420-1425 [PMID: 22446004 DOI: 10.1016/j.cellsig.2012.03.007]
- 13 Shalaeva DN, Dibrova DV, Galperin MY, Mulikjanian AY. Modeling of interaction between cytochrome c and the WD domains of Apaf-1: bifurcated salt bridges underlying apoptosome assembly. *Biol Direct* 2015; 10: 29 [PMID: 26014357 DOI: 10.1186/s13062-015-0059-4]
- 14 Ohsawa S, Hamada S, Kuida K, Yoshida H, Igaki T, Miura M. Maturation of the olfactory sensory neurons by Apaf-1/caspase-9-mediated caspase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 13366-13371 [PMID: 20624980 DOI: 10.1073/pnas.0910488107]
- 15 Paik SS, Jang KS, Song YS, Jang SH, Min KW, Han HX, Na W, Lee KH, Choi D, Jang SJ. Reduced expression of Apaf-1 in colorectal adenocarcinoma correlates with tumor progression and aggressive phenotype. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3453-3459 [PMID: 17882496 DOI: 10.1245/s10434-007-9541-2]
- 16 Wang HL, Bai H, Li Y, Sun J, Wang XQ. Rationales for expression and altered expression of apoptotic protease activating factor-1 gene in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5060-5064 [PMID: 17876870 DOI: 10.3748/wjg.v13.i38.5060]
- 17 殷舞, 莫祥兰, 韦海明, 周祥祯, 周敏燕. Survivin、Apaf-1和caspase-9在胃癌腹膜转移中的表达及意义. *广东医学* 2014; 35: 221-223
- 18 Krepela E, Procházka J, Fiala P, Zatloukal P, Selinger P. Expression of apoptosome pathway-related transcripts in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 57-68 [PMID: 16231180]
- 19 Bratton SB, Lewis J, Butterworth M, Duckett CS, Cohen GM. XIAP inhibition of caspase-3 preserves its association with the Apaf-1 apoptosome and prevents CD95- and Bax-induced apoptosis. *Cell Death Differ* 2002; 9: 881-892 [PMID: 12181739 DOI: 10.1038/sj.cdd.4401069]
- 20 Krepela E, Procházka J, Liul X, Fiala P, Kinkor Z. Increased expression of Apaf-1 and procaspase-3 and the functionality of intrinsic apoptosis apparatus in non-small cell lung carcinoma. *Biol Chem* 2004; 385: 153-168 [PMID: 15101558]
- 21 Besse B, Candé C, Spano JP, Martin A, Khayat D, Le Chevalier T, Tursz T, Sabatier L, Soria JC, Kroemer G. Nuclear localization of apoptosis protease activating factor-1 predicts survival after tumor resection in early-stage non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5665-5669 [PMID: 15355891 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0415]
- 22 Ottosson-Wadlund A, Ceder R, Preta G, Pokrovskaja K, Grafström RC, Heyman M, Söderhäll S, Grandér D, Hedenfalk I, Robertson JD, Fadeel B. Requirement of apoptotic protease-activating factor-1 for bortezomib-induced apoptosis but not for Fas-mediated apoptosis in human leukemic cells. *Mol Pharmacol* 2013; 83: 245-255 [PMID: 23093495 DOI: 10.1124/mol.112.080788]
- 23 Huang DF, Fu WN, Shang C, Xu ZM, Li ZG, Sun KL. [Expression and promoter methylation of Apaf-1 gene in laryngeal squamous cell carcinoma]. *Yichuan Xuebao* 2004; 31: 1327-1331 [PMID: 15633635]
- 24 Sinha S, Thomas D, Yu L, Gentles AJ, Jung N, Corces-Zimmerman MR, Chan SM, Reinisch A, Feinberg AP, Dill DL, Majeti R. Mutant WT1 is associated with DNA hypermethylation of PRC2 targets in AML and responds to EZH2 inhibition. *Blood* 2015; 125: 316-326 [PMID: 25398938 DOI: 10.1182/blood-2014-03-566018]
- 25 Hinz S, Kempkensteffen C, Weikert S, Schostak M, Schrader M, Miller K, Christoph F. EZH2 polycomb transcriptional repressor expression correlates with methylation of the APAF-1 gene in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Tumour*

#### 应用要点

本文总结了Apaf-1在肿瘤的耐药与治疗中的作用,为未来抗肿瘤药物的应用和制备提供了一定的参考价值。

# ■名词解释

细胞凋亡: 指生物体内绝大多数细胞在一定发育阶段由基因控制的、自主的、有序的死亡过程, 他对于自身稳定的维持、组织的进化、器官的发育等起着重要的作用。简单描述为, 为维持内环境稳定, 由基因控制的细胞自主的有序的死亡。

- 26 Biol 2007; 28: 151-157 [PMID: 17541304 DOI: 10.1159/000103380]
- 27 马洪亮, 郭伟郭, 艳丽, 卞钢, 杨植彬, 董稚明. 凋亡蛋白酶活化因子-1基因在贲门腺癌中的甲基化状态及其临床意义. 中国肿瘤生物治疗杂志 2012; 19: 526-530
- 28 Ahmad ST, Arjumand W, Seth A, Saini AK, Sultana S. Methylation of the APAF-1 and DAPK-1 promoter region correlates with progression of renal cell carcinoma in North Indian population. *Tumour Biol* 2012; 33: 395-402 [PMID: 21922274 DOI: 10.1007/s13277-011-0235-9]
- 29 Christoph F, Hinz S, Kempkensteffen C, Schostak M, Schrader M, Miller K. mRNA expression profiles of methylated APAF-1 and DAPK-1 tumor suppressor genes uncover clear cell renal cell carcinomas with aggressive phenotype. *J Urol* 2007; 178: 2655-2659 [PMID: 17945286 DOI: 10.1016/j.juro.2007.07.116]
- 30 Christoph F, Hinz S, Kempkensteffen C, Weikert S, Krause H, Schostak M, Schrader M, Miller K. A gene expression profile of tumor suppressor genes commonly methylated in bladder cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133: 343-349 [PMID: 17160380]
- 31 Christoph F, Weikert S, Kempkensteffen C, Krause H, Schostak M, Köllermann J, Miller K, Schrader M. Promoter hypermethylation profile of kidney cancer with new proapoptotic p53 target genes and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5040-5046 [PMID: 16951219 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0144]
- 32 潘俊, 陈凌武, 王文卫, 瞿虎, 王声正. 膀胱癌抑癌基因Apaf-1和APC的甲基化状况及其临床意义. 中山大学学报(医学科学版) 2010; 31: 397-405
- 33 Umetani N, Fujimoto A, Takeuchi H, Shinozaki M, Bilchik AJ, Hoon DS. Allelic imbalance of APAF-1 locus at 12q23 is related to progression of colorectal carcinoma. *Oncogene* 2004; 23: 8292-8300 [PMID: 15378005 DOI: 10.1038/sj.onc.1208022]
- 34 Watanabe T, Hirota Y, Arakawa Y, Fujisawa H, Tachibana O, Hasegawa M, Yamashita J, Hayashi Y. Frequent LOH at chromosome 12q22-23 and Apaf-1 inactivation in glioblastoma. *Brain Pathol* 2003; 13: 431-439 [PMID: 14655749]
- 35 Fu WN, Bertoni F, Kelsey SM, McElwaine SM, Cotter FE, Newland AC, Jia L. Role of DNA methylation in the suppression of Apaf-1 protein in human leukaemia. *Oncogene* 2003; 22: 451-455 [PMID: 12545166 DOI: 10.1038/sj.onc.1206147]
- 36 Dai DL, Martinka M, Bush JA, Li G. Reduced Apaf-1 expression in human cutaneous melanomas. *Br J Cancer* 2004; 91: 1089-1095 [PMID: 15305193 DOI: 10.1038/sj.bjc.6602092]
- 37 Murty VV, Montgomery K, Dutta S, Bala S, Renault B, Bosl GJ, Kucherlapati R, Chaganti RS. A 3-Mb high-resolution BAC/PAC contig of 12q22 encompassing the 830-kb consensus minimal deletion in male germ cell tumors. *Genome Res* 1999; 9: 662-671 [PMID: 10413405 DOI: 10.1101/gr.9.7.662]
- 38 Fujimoto A, Takeuchi H, Taback B, Hsueh EC, Elashoff D, Morton DL, Hoon DS. Allelic imbalance of 12q22-23 associated with APAF-1 locus correlates with poor disease outcome in cutaneous melanoma. *Cancer Res* 2004; 64: 2245-2250 [PMID: 15026369 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-2932]
- 39 Yong FL, Wang CW, Roslani AC, Law CW. The involvement of miR-23a/APAF1 regulation axis in colorectal cancer. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 11713-11729 [PMID: 24992592 DOI: 10.3390/ijms150711713]
- 40 Liu N, Sun YY, Zhang XW, Chen S, Wang Y, Zhang ZX, Song SW, Qiu GB, Fu WN. Oncogenic miR-23a in pancreatic ductal adenocarcinogenesis via inhibiting APAF1. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 2000-2008 [PMID: 25701323 DOI: 10.1007/s10620-015-3588-x]
- 41 Shang J, Yang F, Wang Y, Wang Y, Xue G, Mei Q, Wang F, Sun S. MicroRNA-23a antisense enhances 5-fluorouracil chemosensitivity through APAF-1/caspase-9 apoptotic pathway in colorectal cancer cells. *J Cell Biochem* 2014; 115: 772-784 [PMID: 24249161 DOI: 10.1002/jcb.24721]
- 42 Lian S, Shi R, Bai T, Liu Y, Miao W, Wang H, Liu X, Fan Y. Anti-miRNA-23a oligonucleotide suppresses glioma cells growth by targeting apoptotic protease activating factor-1. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 6382-6389 [PMID: 23865473]
- 43 Sun X, Liu B, Zhao XD, Wang LY, Ji WY. MicroRNA-221 accelerates the proliferation of laryngeal cancer cell line Hep-2 by suppressing Apaf-1. *Oncol Rep* 2015; 33: 1221-1226 [PMID: 25586265 DOI: 10.3892/or.2015.3714]
- 44 Pathak A, Wenzlaff AS, Hyland PL, Cote ML, Keele GR, Land S, Boulton ML, Schwartz AG. Apoptosis-Related Single Nucleotide Polymorphisms and the Risk of Non-Small Cell Lung Cancer in Women. *J Cancer Ther Res* 2014; 3 [PMID: 24790730 DOI: 10.7243/2049-7962-3-1]
- 45 Behjati R, Kawai K, Inadome Y, Kano J, Akaza H, Noguchi M. APAF-1 is related to an undifferentiated state in the testicular germ cell tumor pathway. *Cancer Sci* 2011; 102: 267-274 [PMID: 20977544 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01750.x]
- 46 Tan L, Kwok RP, Shukla A, Kshirsagar M, Zhao L, Opipari AW, Liu JR. Trichostatin A restores Apaf-1 function in chemoresistant ovarian cancer cells. *Cancer* 2011; 117: 784-794 [PMID: 20925046 DOI: 10.1002/cncr.25649]
- 47 Cheng L, Xia TS, Wang YF, Zhou W, Liang XQ, Xue JQ, Shi L, Wang Y, Ding Q, Wang M. The anticancer effect and mechanism of  $\alpha$ -hederin on breast cancer cells. *Int J Oncol* 2014; 45: 757-763 [PMID: 24842044 DOI: 10.3892/ijo.2014.2449]
- 48 Sun KW, Ma YY, Guan TP, Xia YJ, Shao CM, Chen LG, Ren YJ, Yao HB, Yang Q, He XJ. Oridonin induces apoptosis in gastric cancer through Apaf-1, cytochrome c and caspase-3 signaling pathway. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 7166-7174 [PMID: 23326121 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7166]
- 49 Tan W, Lu J, Huang M, Li Y, Chen M, Wu G, Gong J, Zhong Z, Xu Z, Dang Y, Guo J, Chen X, Wang Y. Anti-cancer natural products isolated from chinese medicinal herbs. *Chin Med* 2011; 6: 27 [PMID: 21777476 DOI: 10.1186/1749-8546-6-

- 27]
- 49 孙军培, 刘久华, 顾恒, 黄峻松, 张明聪. 三氧化二砷对膀胱癌T24细胞Apaf-1基因表达的影响. 癌变·畸变·突变 2013; 25: 338-342
- 50 Imao T, Nagata S. Apaf-1- and Caspase-8-independent apoptosis. *Cell Death Differ* 2013; 20: 343-352 [PMID: 23197294 DOI: 10.1038/cdd.

- 2012.149]
- 51 Kim J, Parrish AB, Kurokawa M, Matsuura K, Freel CD, Andersen JL, Johnson CE, Kornbluth S. Rsk-mediated phosphorylation and 14-3-3ε binding of Apaf-1 suppresses cytochrome c-induced apoptosis. *EMBO J* 2012; 31: 1279-1292 [PMID: 22246185 DOI: 10.1038/emboj.2011.491]

#### 同行评价

本文主要综述了Apaf-1的结构、分布、信号转导通路, 以及与肿瘤的相关性研究进展, 有助于读者理解Apaf-1基因在肿瘤中的表达和作用。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

#### •消息•

### 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)