

①

Rho 亚家族蛋白与恶性肿瘤的侵袭和转移

郑文建¹ 综述 梁平² 审校

(1. 解放军第12医院普外科, 新疆 疏勒 844200; 2. 第三军医大学新桥医院肝胆外科, 重庆 400037)

[摘要] Rho 亚家族(RhoA, RhoB, RhoC)在细胞信号转导及细胞运动中起重要作用。Rho 亚家族蛋白与恶性肿瘤的侵袭与转移有密切关系,其中以 RhoC 的作用最显著。对 Rho 蛋白的深入研究有助于进一步判断其在恶性肿瘤侵袭转移中所扮演的角色,为肿瘤的治疗提供新的依据。

[关键词] Rho; 恶性肿瘤; 侵袭; 转移

[中图分类号] R73.37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-2588(2006)04-0286-05

Rho subfamily proteins in cancer invasion and metastasis

ZHENG Wen-jian¹, LIANG Ping²

(1. Department of General Surgery, 12th Hospital of PLA, Shule XinJiang 844200;

2. Department of Hepatobiliary Surgery, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

[Abstract] Rho subfamily proteins(RhoA, RhoB, RhoC) play an important role in cell signal transduction and cell motility. Rho subfamily proteins, especially RhoC, were closely involved in cancer invasion and metastasis. Thorough study of the roles of Rho proteins in cancer invasion and metastasis will be helpful for the treatment of malignant tumor.

[Key words] Rho; malignant tumor; invasion; metastasis

[*Int J Pathol Clin Med*, 2006, 26(4):0286-05]

Rho 亚家族蛋白(RhoA, RhoB, RhoC)具有 GTP 酶活性,在细胞的信号转导通路中起重要作用。Rho 亚家族蛋白通过其下游靶效应分子调节细胞骨架的活动,进而参与细胞迁移,调控肿瘤转移。目前, RhoC 与恶性肿瘤侵袭与转移的关系,已成为研究的热点之一。

1 Rho 亚家族及其信号转导通路

Rho 亚家族属于 Ras 超家族小分子量 G 蛋白的成员,在人类已发现 20 余种 Rho 家族成员,分子量约 20~25 kD,在细胞的信号转导通路中作为信号转换器或分子开关作用于细胞骨架或其靶蛋白,产生多种生物效应。多数 Rho 家族成员可调控肌动蛋白的组装而被认为与细胞运动相关,其中以 Rho, Rac, Cdc42 亚家族成员在细胞运动及肿瘤侵袭中的作用研究最为广泛。

Rho 亚家族成员具有高度同源性, RhoA, RhoB,

RhoC 蛋白的氨基酸序列结构约有 85% 相同,其氨基酸序列的差异主要位于 C 末端,而 N 末端多数含有与 GTP 结合及水解有关的氨基酸^[1]。人类 RhoA, RhoB, RhoC 基因分别位于不同的染色体上。人类 RhoC 基因定位于 1p13-p21,长 1 116 bp,其外显子及内含子数目均少于 RhoA 基因;而 RhoB 基因远比 RhoA 和 RhoC 基因小,仅含 1 个外显子。Northern blot 显示, RhoA, RhoB 和 RhoC 的 mRNA 在众多组织和细胞中均有表达,但不同组织和细胞中,其表达水平有明显差异^[1]。

与 Ras 超家族的所有成员一样, Rho 亚家族蛋白在非活性 GDP 结合形式与活性 GTP 结合形式之间循环,当 RhoA, RhoC 与 GDP 结合时游离于胞浆中,与 GTP 结合时则位于细胞膜上并作用于下游效应分子或靶蛋白,诱发细胞反应;而 RhoB 与 GTP 结合时则主要位于早期的内涵体和前溶酶体膜上。

①收稿日期:2006-04-20 修回日期:2006-06-01

作者简介:郑文建(1973-),男,安徽芜湖人,主治医师,博士研究生,主要从事肝癌微转移方面的研究。

Rho蛋白与GDP或GTP结合形式间的循环由不同的蛋白质调控:(1)鸟苷酸交换因子(guanosine nucleotide exchange factors, GEFs),促进GDP与GTP的交换,已发现80余种;(2)GTP酶活化蛋白(GTPase activating proteins, GAPs),加速GTP酶的水解,已发现70余种;(3)GDP分离抑制因子(GDP dissociation inhibitors, GDIs),阻止GDP交换为GTP。不同的GEFs和GAPs与3种Rho蛋白的亲中性可能不同,研究表明,RhoC蛋白的Ile43与XPLN(一种GEF)间不能形成范德华力,因而不能与之结合,而RhoA及RhoB蛋白的第43个氨基酸为Val,可与XPLN结合;但也有研究表明,3种Rho蛋白与Vav, p115RhoGEF, Bcr, p190RhoGAP的亲中性无显著差异。

目前发现的Rho蛋白的下游靶效应分子有11种,其中,Rho相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(Rho associated coiled coil forming protein kinase, ROCK)属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族成员,其分子结构包括N末端的dbl同源(dbl homology, DH)区(催化区)、中间的与Rho结合的卷曲螺旋结构区和C末端的Pleckstrin同源(Pleckstrin homology, PH)区。ROCK接受Rho转导的活化信号,其分子中的Ser854和Thr697发生磷酸化而被激活,介导下游一系列磷酸化/脱磷酸化反应。肌球蛋白磷酸酶是活化ROCK的底物,接受Rho/ROCK的活化信号发生磷酸化而使自身失活;失活的肌球蛋白磷酸酶不能将肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)脱磷酸化,使得细胞浆内磷酸化MLC水平提高,肌动-肌球蛋白交联增加,从而促进肌动蛋白微丝骨架的聚合^[2,3]。进而调控细胞的形态、极性、细胞骨架的重建以及细胞迁移、细胞增殖、细胞转录、恶性肿瘤细胞的浸润和转移等多种生物学行为^[4]。

2 Rho亚家族与细胞迁移

细胞迁移包括细胞头部伪足的延伸、细胞-胞外基质间新粘附建立、细胞体尾部收缩三个过程。Rho/ROCK信号转导通路与细胞收缩力量的产生及其体尾部的交替运动有关。细胞收缩主要由肌球蛋白(myosin)产生的收缩力介导,并伴随有肌动蛋白(actin)的聚合。ROCK活化后,通过调节肌动蛋白微丝骨架的聚合使肌球蛋白收缩,并可通过刺激其下游的LIM激酶的活性以抑制actin的解聚以及通过刺激其下游分子PIP-5激酶的活性而促进actin的聚合,从而促进细胞收缩^[5,6]。抑制ROCK活化可

导致迁移细胞尾足回缩障碍,出现“脱尾”。

Rho蛋白还可通过影响细胞-胞外基质间的粘附及细胞-细胞间的粘附而参与细胞迁移。在细胞迁移过程中,细胞前部的Rho蛋白出现选择性递减^[7]。在上皮样细胞中,通过Rho/ROCK信号转导通路可削弱细胞-细胞间的连接,促进细胞迁移;Riento等^[8]报道,Rho/ROCK在内皮细胞中可介导细胞黏附连接及紧密连接的解离。Rho蛋白通过促使整合素聚集成簇并通过调节整合素的活性及内吞作用而促进细胞-胞外基质间粘着斑的形成,有利于建立新的连接^[4]。

RhoA可通过激活ROCK及DRFs(diaphanous-related formins)直接刺激肌动蛋白的聚合、介导LIM激酶的激活及张力丝的形成^[9]。RhoA通过ROCK还可促进细胞骨架调节蛋白ezrin的磷酸化,增强其与细胞骨架的联系,促进细胞迁移。近期研究显示,内源性低水平的RhoA活化信号可通过mDia信号转导通路维持以钙粘蛋白为基础的粘附连接(adherens junctions, AJs),抑制结直肠细胞中的RhoA信号则导致AJs脱离;而在低分化的结直肠癌细胞中,RhoA水平较高,则可通过ROCK信号转导通路导致AJs断裂而促进细胞迁移^[10]。RhoB与ROCK的亲中性较弱,但缺乏RhoB的成纤维细胞其纤维结合蛋白活力缺陷,表现为创伤难以愈合^[11]。RhoC与ROCK的亲中性比RhoA高,提示RhoC通过ROCK信号转导途径在细胞迁移过程中发挥更为主要的作用。虽然目前尚无研究显示RhoC在正常细胞迁移中的作用,然而,与高表达RhoA的肿瘤细胞相比,高水平表达RhoC的肿瘤细胞具有更明显的侵袭转移性^[12]。高表达RhoA和RhoB的可促进NIH 3T3细胞发生转化,而高表达RhoC则可促进其细胞迁移率^[13]。

3 Rho亚家族与恶性肿瘤的侵袭和转移

与Ras超家族其它成员不同的是,Rho亚家族成员极少发生基因突变,更多的是其表达水平异常^[15]。Rho的异常表达对恶性肿瘤的侵袭和转移可能具有非常重要的意义。

3.1 Rho促进肿瘤侵袭、转移的机制 肿瘤的侵袭与转移主要依赖于细胞的迁移,Rho亚家族蛋白除了通过提高细胞运动能力而促进侵袭、转移外,还有以下机制:

3.1.1 破坏细胞的极性及其细胞连接 Rho通过ROCK信号转导通路调节肌动蛋白微丝骨架的聚

合,进而影响细胞的形态和极性。在许多侵袭性肿瘤中可观察到 Rho 蛋白与上皮极性的丧失有关,在上皮-间质转化中起重要作用。

3.1.2 促进细胞外基质的降解 RhoA 和 RhoC 通过调节基质金属蛋白酶(matrix metallo-proteinase, MMP)和金属蛋白酶组织抑制因子(tissue inhibitor of metallo-proteinase, TIMP)的水平来调节细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)的降解和重建,促进局部的浸润。Ikoma 等^[15]发现过度表达 RhoC 能导致 MMP-2, MMP-9, TIMP-2 等的 mRNA 表达显著升高,而过度表达负显性 Rho(dominant negative Rho, dn-Rho)能降低上述 MMPs 的 mRNA 表达水平。运用酶谱分析法也证实过度表达 RhoC 不但明显上调 MMP-2 和 MMP-9 的酶原表达(失活状态),还明显上调激活状态的 MMP-2,提示 RhoC 不但能明显上调 MMP 的表达水平,同时也能增加 MMPs 的活性,使其降解 ECM 能力增强,促进肿瘤的侵袭。

3.1.3 增加血管生成因子以促进肿瘤血管生成

RhoA 和 RhoC 通过 ROCK 信号转导通路可促进肿瘤血管生成,同时协助肿瘤细胞穿越脉管内皮向远处转移^[16,17]。在乳癌上皮细胞中,RhoC 的高表达能提高 VEGF 等血管生成因子的表达,导入梭状芽胞杆菌胞外 C3 转移酶抑制 RhoC 的功能,可使血管生成因子的产量显著降低。Van-Golen 等^[18]观察到 RhoC 在炎性乳癌血管生成中起重要作用。RhoC 的高表达还能促进黑色素瘤细胞穿越血管在肺组织中繁殖。

3.2 Rho 在恶性肿瘤中的异常表达 RhoA 在肺癌、结肠癌、乳腺癌中均呈过表达^[19]。RhoA 的表达水平与乳腺癌的病理组织分级、淋巴结转移呈正相关,可作为乳腺癌重要的预后指标^[20]。在睾丸精原细胞瘤中,RhoA 的表达水平与病情进展过程亦呈正相关^[21]。刘娜等^[22]报道 RhoA 蛋白在消化道肿瘤细胞系中表达明显增高且降低 RhoA 蛋白表达能部分逆转胃癌细胞的恶性表型。RhoA 在头颈部鳞癌以及鳞癌细胞株中表达水平也增高^[23],提示 RhoA 在多种肿瘤的发展中具有重要意义。

RhoB 在正常上皮和早期肿瘤中容易检测到,而在侵袭性肿瘤中测不到^[13]。近期研究显示,RhoB 具有抗肿瘤活性,在黑色素瘤中,过表达 RhoB 反而抑制其迁移、侵袭和转移^[24]。RhoB 在人类肿瘤细胞的过表达能够诱导凋亡,并抑制肿瘤细胞在裸鼠体内生长^[25]。

RhoC 蛋白在多种肿瘤中表达增加,特别是转移侵袭性较高的肿瘤。Clark 等^[26]用基因芯片研究发现,黑色素瘤中 RhoC mRNA 表达明显增高,且与肿瘤的侵袭、转移表型有密切联系;在低转移潜能的黑色素瘤细胞 A375P 中转染 RhoC 基因,其运动和侵袭能力增强,肺转移结节数目增加。阿伐他汀可抑制 RhoC 活性并逆转黑色素瘤的高转移表型^[27]。Van Golen 等^[18]将 RhoC 基因转入人乳腺上皮细胞株,使其过度表达,发现转染细胞的运动能力增强,并且在裸鼠体内可形成肿瘤,因此他们认为 RhoC 基因是人类乳腺上皮细胞中具有转化作用的癌基因,可使细胞获得高度侵袭性的表型。Kleer 等^[28]用免疫组织化学方法检测 182 例乳腺标本中 RhoC 蛋白的表达,发现在所有正常乳腺、纤维囊性病、不典型增生和导管原位癌中 RhoC 蛋白表达均为阴性,而在 118 例浸润性肿瘤中有 36 例为 RhoC 蛋白阳性;进一步研究还发现,在侵袭性乳癌中,RhoC 蛋白的表达水平与组织分级、阳性淋巴结数目、雌激素受体阴性反应状态等密切相关,可作为乳腺肿瘤发生转移的标志物^[29]。对非小细胞肺癌进行检测,发现无论是鳞癌还是腺癌呈 RhoC 蛋白表达阳性,而在正常肺上皮或肿瘤组织的基质细胞中呈 RhoC 蛋白阴性,通过定量 PCR 检测还发现,伴有淋巴转移或血行转移的肺癌标本中 RhoC mRNA 的水平明显高于无转移者,提示 RhoC mRNA 的表达水平与非小细胞肺癌的侵袭转移能力呈正相关^[30]。Wang 等^[31]通过 RT-PCR 及 Western-blot 法对两组不同分化程度的肝癌组织中 RhoC 的表达水平进行检测和比较,结果发现 RhoC 在肝癌组织中表达水平高于癌旁肝组织,在低分化肝癌组织中的表达水平高于高分化肝癌组织,在肝外转移灶中的表达水平高于相应肝内原发癌组织,过量表达 RhoC 的肝癌更易发生静脉浸润和肝外转移。运用 PCR-SSCP 方法还证明 RhoC 并非通过基因突变发挥作用^[32]。说明 RhoC 的表达水平不但和肝癌的恶性程度有关,而且与肝癌的侵袭转移密切相关,可作为肝癌诊断的标志物和治疗的靶点。RhoC 在胰腺癌、胃癌、结直肠癌、泌尿生殖系肿瘤(膀胱癌、卵巢癌等)中均呈高表达,并与这些肿瘤的分期与转移呈正相关^[33,37],有可能成为判断肿瘤转移潜能的指标。

4 以 Rho/ROCK 为靶点的治疗

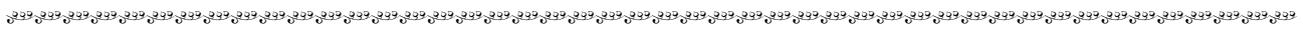
Rho/ROCK 信号转导途径与恶性肿瘤的发展有密切关系,可作为抗肿瘤治疗的靶点:(1) Rho 蛋白

需要在羧基末端进行修饰,法呢酰基转移酶抑制剂(farnesyltransferase inhibitors, FTIs)可抑制 Rho 蛋白的法呢基修饰,从而抑制 Rho 蛋白的活性,但 FTIs 同时也可抑制 Ras 家族其它成员的活性^[38];香叶基转移酶抑制剂(geranyltransferase inhibitors)可阻碍大多数 Rho 家族蛋白的脂质修饰,抑制肿瘤细胞在体外的生长,在鼠模型中有抗肿瘤效应。(2) dnRho 对 GEFs 有更强的亲和力,可抑制内源性 Rho 蛋白与 GEFs 的结合,从而使之始终处于与 GDP 结合的非活性状态, dnRho 也可使 Ras 家族其它成员处于失活状态。(3) RNA 干扰技术可特异地抑制 Rho 蛋白的转录后表达,对研究该 Rho 蛋白的功能以及探讨抗肿瘤治疗的靶点有良好的前景,但目前该项研究报道甚少。(4)抑制 Rho 效应蛋白 ROCK 的活性可降低肿瘤细胞的侵袭转移潜能;在动物模型中,ROCK 活性抑制剂 Y-27632 可抑制 Li7 肝癌细胞的肝内转移。

参 考 文 献

- 01 Wheeler AP, Ridley AJ. Why three Rho proteins? RhoA, RhoB, RhoC, and cell motility[J]. *Exp Cell Res*, 2004, 301(1): 43-49.
- 02 Wettschureck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology [J]. *J Mol Med*, 2002, 80(10): 629-638.
- 03 Kimura K, Ito M, Amano M, et al. Reagulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-Kinase) [J]. *Science*, 1996, 273(5272): 245-248.
- 04 Ridley AJ, Schwartz MA, Burridge K, et al. Cell migration: integrating signals from front to back[J]. *Science*, 2003, 302(5651): 1704-1709.
- 05 Maekawa M, Ishizaki T, Boku S, et al. Signaling from Rho to the actin cytoskeleton through protein kinases ROCK and LIM kinase[J]. *Science*, 1999, 285(5429): 895-898.
- 06 Oude Weernink PA, Schulte P, Guo Y, et al. Stimulation of phosphatidylinositol-4-phosphate 5 kinase by Rho kinase [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(14): 10168-10174.
- 07 Wang HR, Zhang Y, Ozdamar B, et al. Regulation of cell polarity and protrusion formation by targeting RhoA for degradation[J]. *Science*, 2003, 302(5651): 1775-1779.
- 08 Riento K, Ridley AJ. Rocks: multifunctional kinases in cell behaviour[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(6): 446-456.
- 09 Watanabe N, Kato T, Fujita A, et al. Cooperation between mDia1 and ROCK in Rho-induced actin reorganization [J]. *Nat Cell Biol*, 1999, 1(3): 136-143.
- 10 Sahai E, Marshall CJ. ROCK and Dia have opposing effects on adherens junctions downstream of Rho[J]. *Nat Cell Biol*, 2002, 4(6): 408-415.
- 11 Prendergast GC. Actin' up: RhoB in cancer and apoptosis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2001, 1(2): 162-168.
- 12 Benitah SA, Valeron PF, Van-Aelst L, et al. Rho GTPases in human cancer: an unresolved link to upstream and downstream transcriptional regulation[J]. *Biochem Biophys Acta*, 2004, 1705(2): 121-132.
- 13 Ridley AJ. Rho proteins and cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2004, 84(1): 13-19.
- 14 Sahai E, Marshall CJ. RHO-GTPases and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(2): 133-142.
- 15 Ikoma T, Takahashi T, Nagano S, et al. A definitive role of RhoC in metastasis of orthotopic lung cancer in mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(3): 1192-1200.
- 16 Croft DR, Sahai E, Mavria G, et al. Conditional ROCK activation in vivo induces tumor cell dissemination and angiogenesis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(24): 8994-9001.
- 17 Pille JY, Denoyelle C, Varet J, et al. Anti-RhoA and anti-RhoC siRNAs inhibit the proliferation and invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells in vitro and in vivo[J]. *Mol Ther*, 2005, 11(2): 267-274.
- 18 Van-Golen KL, Wu ZF, Qiao XT, et al. RhoC GTPase, a novel transforming oncogene for human mammary epithelial cells that partially recapitulates the inflammatory breast cancer phenotype[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(20): 5832-5838.
- 19 Fritz G, Just I, Kaina B. Rho GTPases are over-expressed in human tumors[J]. *Int J Cancer*, 1999, 81(5): 682-687.
- 20 Jiang WG, Watkins G, Lane J, et al. Prognostic value of Rho GTPase and Rho guanine nucleotide dissociation inhibitors in human breast cancers[J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(15): 6432-6440.
- 21 Kamai T, Arai K, Tsujii T, et al. Overexpression of Rho mRNA is associated with advanced stage in testicular germ cell tumor[J]. *BJU Int*, 2001, 87(3): 227-231.
- 22 刘娜, 华锋, 潘阳林, 等. RhoA 在胃癌细胞中的表达及其作用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2004, 26(1): 26-29.
- 23 Abraham MT, Kuriakose MA, Sacks PG, et al. Motility-related proteins as markers for head and neck squamous cell cancer[J]. *Laryngoscope*, 2001, 111(7): 1285-1289.
- 24 Jiang K, Sun J, Cheng J, et al. Akt mediates Ras downregulation of RhoB, a suppressor of transformation, invasion, and metastasis[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(12): 5565-5576.
- 25 Liu AX, Rane N, Liu JP, et al. RhoB is dispensable for mouse development, but it modifies susceptibility to tumor formation as well as adhesion and growth factor signaling in transformed cells[J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(20): 6906-6912.
- 26 Clark EA, Golub TR, Lander ES, et al. Genomic analysis of metastasis reveals an essential role for RhoC [J]. *Nature*, 2000, 406(6795): 532-535.
- 27 Collisson EA, Kleer C, Wu M, et al. Atorvastatin prevents RhoC isoprenylation, invasion, and metastasis in human melanoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2003, 2(10): 941-948.
- 28 Kleer CG, vanGolen KL, Zhang Y, et al. Characterization of RhoC expression in benign and malignant breast disease: potential new marker for small breast carcinomas with metastatic ability[J]. *Am J*

- Pathol*,2002,160(2):579-584.
- 29 Kleer CG, Griffith KA, Sabel MS, et al. RhoC-GTPase is a novel tissue biomarker associated with biologically aggressive carcinomas of the breast[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2005,93(2):101-110.
- 30 Shikada Y, Yoshino I, Okamoto T, et al. Higher expression of RhoC is related to invasiveness in non-small cell lung carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*,2003,9(14):5282-5286.
- 31 Wang W, Yang LY, Huang GW, et al. Genomic analysis reveals RhoC as a potential marker in hepatocellular carcinoma with poor prognosis [J]. *Br J Cancer*,2004,90(12):2349-2355.
- 32 Wang W, Yang LY, Yang ZL, et al. Expression and significance of RhoC gene in hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2003,9(9):1950-1953.
- 33 Suwa H, Ohshio G, Imamura T, et al. Overexpression of the RhoC gene correlates with progression of ductal adenocarcinoma of the pancreas[J]. *Br J Cancer*,1998,77(1):147-152.
- 34 Kondo T, Sentani K, Oue N, et al. Expression of RHOC is associated with metastasis of gastric carcinomas [J]. *Pathobiology*,2004,71(1):19-25.
- 35 Wang ZN, Xu HM, Jiang L, et al. Positive association of RhoC gene overexpression with tumour invasion and lymphatic metastasis in gastric carcinoma[J]. *Chin Med J(Engl)*,2005,118(6):502-504.
- 36 Shinto E, Tsuda H, Matsubara O, et al. Significance of RhoC expression in terms of invasion and metastasis of colorectal cancer [J]. *Nippon Rinsho*,2003,61(Suppl 7):215-219
- 37 Han ZQ, Zhang AL, Wu MF, et al. Correlation of expression of RhoA, RhoC and their effector ROCK-1 with malignant phenotype of ovarian cancer cells in vitro [J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*,2004,26(7):385-388.
- 38 Van-Golen KL, Bao L, DiVito MM, et al. Reversion of RhoC GTPase-induced inflammatory breast cancer phenotype by treatment with a farnesyl transferase inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*,2002,1(8):575-583.
- 08 Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress; cell life and death decisions [J]. *J Clin Invest*, 2005,115(10):2656-2664.
- 09 Zhang K, Kaufman RJ. The unfolded protein response; a stress signaling pathway critical for health and disease [J]. *Neurology*,2006,66(2 Suppl 1):S102-109.
- 10 McCullough KD, Martindale JL, Klotz LO, et al. Gadd153 sensitizes cells to endoplasmic reticulum stress by down-regulating Bcl2 and perturbing the cellular redox state [J]. *Mol Cell Biol*, 2001, 21(4):1249-1259.
- 11 Cudna RE, Dickson AJ. Endoplasmic reticulum signaling as a determinant of recombinant protein expression [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2003, 81(1):56-65.
- 12 Walter L, Hajnoczky G. Mitochondria and endoplasmic reticulum; the lethal interorganelle cross-talk [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2005, 37(3):191-206.
- 13 Rizzuto R, Pinton P, Ferrari D, et al. Calcium and apoptosis: facts and hypotheses [J]. *Oncogene*, 2003,22(53):8619-8627.
- 14 Demareux N, Distelhorst C. Apoptosis--the calcium connection [J]. *Science*, 2003,300(5616):65-67.
- 15 Orrenius S, Zhivotovsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(7):552-565.
- 16 Kim MJ, Jo DG, Hong GS. Calpain-dependent cleavage of cain/cabin1 activates calcineurin to mediate calcium-triggered cell death [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(15):9870-9875.
- 17 Szabadkai G, Simoni AM, Chami M, et al. Drp-1-dependent division of the mitochondrial network blocks intraorganellar Ca²⁺ waves and protects against Ca²⁺-mediated apoptosis [J]. *Mol Cell*,2004,16(1):59-68.
- 18 Pan Z, Damron D, Nieminen AL, et al. Depletion of intracellular Ca²⁺ by caffeine and ryanodine induces apoptosis of chinese hamster ovary cells transfected with ryanodine receptor [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(26):19978-19984.
- 19 Oyadomari S, Takeda K, Takiguchi M, et al. Nitric oxide-induced apoptosis in pancreatic beta cells is mediated by the endoplasmic reticulum stress pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(19):10845-10850.
- 20 Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Ca²⁺ homeostasis in apoptotic resistance of prostate cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004,322(4):1326-1335.
- 21 Paschen W. Endoplasmic reticulum dysfunction in brain pathology: critical role of protein synthesis [J]. *Curr Neurovasc Res*,2004,1(2):173-181.
- 22 Hatai T, Matsuzawa A, Inoshita S, et al. Execution of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-induced apoptosis by the mitochondria-dependent caspase activation [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(34):26576-26581.



(上接第285页)