

文章编号: 1001-098X(2003)05-0236-03

存活素与辐射诱导的凋亡

高 洋

摘要: 存活素 (survivin) 是一种新发现的细胞内蛋白, 属于抗细胞凋亡蛋白家族, 在胚胎和各类肿瘤中均表达, 但在除胸腺和睾丸以外的成人组织中未被发现。阐明存活素在细胞凋亡和增生中的分子机制及其作用, 在抗癌治疗和抑制对机体有害的细胞凋亡方面具有重要意义。

关键词: 存活素; 细胞凋亡; 细胞周期; 细胞增生; 辐射

中图分类号: Q506 **文献标识码:** A

Survivin and radiation-induced apoptosis

GAO Yang

(The Institute of Combined Injury, The Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Survivin is a intracellular protein that belongs to the inhibitor of apoptosis gene family. Survivin is mostly expressed in fetal tissues and many cancer cell lines, but it is not detected in normal adult tissues except for the thymus and testis. It is important to study the molecular mechanisms of surviving both in apoptosis and cell division. Furthermore, surviving would be a potential new target for the cancer therapy.

Key words: survivin; apoptosis; cell cycle; cell division; radiation

存活素 (survivin) 是一种新近发现的细胞内蛋白, 属抗细胞凋亡蛋白 (inhibitor of apoptosis, IAP) 家族, 表达于数十种肿瘤细胞中, 其中包括乳腺癌、结肠癌、脑肿瘤、淋巴瘤、肾肿瘤、肺癌、黑色素瘤、卵巢癌、肝癌、食管癌、神经母细胞瘤及前列腺癌等^[1]。存活素可拮抗由 Fas、Bax、caspase-3、caspase-7 蛋白和辐射诱导的细胞凋亡^[2], 从而促进细胞增生或影响放疗效果。所以, 阐明存活素在细胞凋亡和增生中的分子生物学机制和作用具有重要意义。

1 存活素

1.1 存活素结构

存活素是 IAP 家族中最小的一个成员, 是一种分子质量为 16 500 的细胞内蛋白, 含有一个杆状病毒群抗细胞凋亡重复系列 (baculovirus IAP re-

peat, BIR) 和一个螺旋扩展的 C 端二聚体结构的蛋白。晶体结构表现为由两个特殊的螺旋形伸展构架的蝶形领结二聚体。染色体定位在 17q25, 大约 3% 长度来源于端粒, 含有 3 个内含子和 4 个外显子, 编码 142 个氨基酸^[3]。

1.2 在细胞分裂中的存活素

除白发性凋亡外, 对于多余的中心体细胞、多极有丝分裂纺锤体结构、细胞分裂的失败和多核细胞的产生, 存活素在此变异的有丝分裂过程中表现另一种特性^[4]。有丝分裂中, 存活素所起的作用与基因剔除小鼠的表型是一致的。在胚胎开始发育的前 3.5d, 由于存活素基因的缺失可造成微管集群的严重缺损、有丝分裂纺锤体的缺陷、多核细胞的大量产生及在 4.5d 发生胚胎致死性变化^[5]。在酵母菌等细胞的研究中发现, 存活素对染色体分裂、有丝分裂后期和细胞质分裂具有与 IAP 家族其他成员一样的功能, 但不涉及细胞凋亡^[6]。这与在卵裂沟形成和细胞质分裂存活素亚型在中央纺锤体中央区的结合相一致^[7]。相反, 在校正 *C. elegans* 表型和纠正酵母菌有丝分裂缺陷时, 存活素未能表达。另外, 在对酵母菌和 *C. elegans* IAP 分子对比研究

收稿日期: 2002-12-11

作者简介: 高洋(1976-), 男, 第三军医大学复合伤研究所(重庆, 400038) 硕士研究生, 主要从事辐射与凋亡方面的研究。

审校者: 第三军医大学复合伤研究所 罗成基 高京生

中证实,存活素的细胞内抗体靶位不能影响细胞质分裂,但可以影响除微管集群和功能缺损以外的有丝分裂纺锤体和姐妹染色单体分裂的调控^[9]。这些研究推测存活素不仅参与细胞质分裂,很可能参与了有丝分裂的其他方面,并在微管功能中可能扮演一个很重要的角色。

1.3 在细胞凋亡中的存活素

许多研究都表明,存活素能够抑制由各种凋亡诱导因子诱导的细胞凋亡^[9]。运用反义存活素显性负性突变体作靶实验,可证实存活素在细胞凋亡中起的作用,它导致在自发的细胞凋亡中 caspase 活性上升和细胞增生的抑制^[10]。依据存活素与 caspases 结合以及与线粒体 Smac 联结的有关报道,可以推测其细胞保护作用可能与 IAP 家族中其他成员的作用基本相同^[11]。有关存活素抑制 caspase-3 的研究结论并不相同,这可能与不同实验条件和重组体存活素的稳定性不同有关。此外,存活素在 BIR 下游缺失一个像其他 IAP 家族成员的 caspase 交联结构域一样的钩状结构域,推测存活素与 caspase 的结合方式可能与其他 IAP 家族成员不同。虽然存活素在对 caspase-3 抑制作用时表现出功能缺失,但其交联着一个新的抗凋亡蛋白(Smac/Diablo),这一特点可能有助于存活素间接发挥抑制 caspase 活性的作用。

2 辐射诱导的凋亡

研究发现,辐射诱发细胞凋亡与细胞类型和细胞辐射敏感性有关,辐射敏感细胞比辐射抗性细胞易发生凋亡;发生凋亡的细胞对放射线的感受性呈细胞周期依赖性,即在 G₂/M 期接受照射的细胞感受性高,S 期细胞具有抵抗性。一般认为,放射线导致的细胞死亡是通过放射线的间接作用生成自由基等有害物质而形成的,因而辐射诱导的细胞凋亡也可被抗氧化剂所抑制。总之,辐射诱导的细胞凋亡是个复杂过程,其可以通过 p53 基因依赖性或非依赖性通路启动细胞凋亡。

实验结果显示,在辐射诱导凋亡早期,由于 p53 癌基因被射线激活,大量活化并转录相关蛋白,而在 p53 基因突变和 p53 基因缺失的细胞中却表现出辐射诱导凋亡的下调^[12],在随后的反应中可见线粒体 *cytc*、*Apat-1* 等细胞因子的活化,并释放入细胞质中,诱使 caspase-9 酶原活化,产生

caspase 级联反应,从而诱导细胞凋亡。这形成了现阶段公认的辐射诱导细胞凋亡的信号通路。

存活素表达于各类肿瘤细胞中,但在除胸腺和睾丸以外的成人组织中未被发现,推测放疗未能对肿瘤治疗形成良好的治疗效果,与肿瘤细胞中大量表达存活素有一定关联。虽然发现存活素能抑制细胞凋亡,但其在射线诱导的细胞凋亡中的抑制功能研究并不多。对人多形性胶质母细胞瘤辐射损伤研究结果显示,存活素通过阻断线粒体依赖性和非依赖性的细胞凋亡通路,表现出促进胶质母细胞瘤在辐射损伤后的存活^[13]。存活素在正常细胞 G₁/S 期是缺失的,而蛋白激酶 B 可诱导存活素在细胞 G₁/S 期的大量表达。在人腺癌、肝肿瘤辐射损伤研究中证明,存活素抑制 caspase-3 酶原裂解,阻断了凋亡信号通路,表现出癌细胞抗辐射损伤的特性^[14]。有文献报道,在乳腺癌存活素转基因实验中,存活素并不影响角化细胞的分化或增生,但可以抑制射线诱导的细胞凋亡,同时可以取代在促进细胞凋亡过程中 p53 等位基因的缺失^[15],推测在抑制射线诱导的细胞凋亡方面,存活素起到重要的调控作用。

遗憾的是,诱发存活素表达以对抗辐射诱导正常组织细胞凋亡的研究很少,有待今后更进一步的研究。

3 展望

仅仅 4 年的生物学研究,人们已在大量的细胞实验中证实,存活素在影响细胞凋亡和促进细胞增生两个方面都起着很重要的作用,并在广泛的肿瘤研究中证实了“存活素通路”的存在。进一步阐明存活素的生物结构和功能,揭示存活素在抑制细胞凋亡和促进细胞增生中的基本机制,无疑为防治细胞凋亡、促进衰老机体的细胞增生及探索肿瘤放化疗等方面将提供新的科学思路。

参考文献:

- [1] Tamm I, Sausville E, Scudiero DA, et al. IAP-family protein surviving inhibits caspase activity and apoptosis induced by Fas (CD95) bax, caspases and anticancer drugs[J]. *Cancer Res*, 1998, 58: 5315-5320.
- [2] Takai N, Miyazaki T, Nishida M, et al. Survivin expression correlates with clinical stage, histological grade, invasive behavior and survival rate in endometrial carcinoma[J].

- Cancer Lett, 2000, 184: 105-116.
- [3] Chantalat I, Dimitrios A and Skoufias DA. Crystal structure of human survivin reveals a bow tie-shaped dimer with two unusual α -helical extensions[J]. Mol Cell, 2000, 6: 183-189.
- [4] Chen J, Wu W, Ng SC, et al. Down-regulation of survivin by antisense oligonucleotides increases apoptosis, inhibits cytokinesis and anchorage-independent growth[J]. Neoplasia, 2000, 2: 235-241.
- [5] Li F, Altieri DC. Pleiotropic cell-division defects and apoptosis induced by interference with survivin function[J]. Nat Cell Biol, 1999, 1: 461-466.
- [6] Speliotes EK, Uren A, Vaux D, et al. The survivin-like C. elegans BIR-1 protein acts with the Aurora-like kinase AIR-2 to affect chromosomes and the spindle midzone [J]. Mol Cell, 2000, 6: 211-223.
- [7] Li F and Altieri DC. The cancer antiapoptosis mouse survivin gene: characterization of locus and transcriptional requirements of basal and cell cycle-dependent expression[J]. Cancer Res, 1999, 59: 3143-3151.
- [8] Takahashi R, Deveraux Q, Tamm I, et al. A single BIR domain of XIAP sufficient for inhibiting caspases [J]. J Biol Chem, 1998, 273: 7787.
- [9] Ambrosini G, Adida C, Altieri DC. A novel anti-apoptosis gene, survivin, expressed in cancer and lymphoma[J]. Nat Med, 1997, 3: 917-921.
- [10] Li F, Ambrosini G, Chu EY, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin [J]. Nature, 1998, 396: 580-584.
- [11] Jones G, Jones D, Zhou L, et al. Deterin, a new inhibitor of apoptosis from Drosophila melanogaster [J]. J Biol Chem, 2000, 275: 22157-22165.
- [12] Soengas MS, Mak TW, Lowe SW, et al. Apaf-1 and caspase-9 in p53-dependent apoptosis and tumor inhibition[J]. Science, 1999, 284: 156-159.
- [13] Watters D, Molecular. Mechanisms of ionizing radiation-induced apoptosis[J]. Immunol Cell Biol, 1999, 77(3): 263-271.
- [14] Brown JM and Wouters BC. Apoptosis, p53, and tumor cell sensitivity to anticancer agents[J]. Cancer Res, 1999, 59: 1391-1399.
- [15] Tanaka K, Gon G, Iwamoto S, et al. Expression of survivin in its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas [J]. Clin Cancer Res, 2000, 6: 127-134.

文章编号: 1001-098X(2003)05-0238-03

辐射敏感性影响因素研究

杜维霞

摘要: 辐射敏感性受到许多因素的影响。以生殖细胞损伤、细胞遗传学损伤、细胞凋亡、DNA 损伤和修复作为观察终点, 结果显示辐射敏感性存在着年龄差别, 遗传因素、性别、生活习惯(如吸烟)、小剂量照射等因素对辐射敏感性也存在不同程度的影响。

关键词: 辐射敏感性; 影响因素; 年龄; 先天因素; 后天因素

中图分类号: R818.7 **文献标识码:** A

Studies on factors of influence radiation sensitivity

DU Wei-xia

(National Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100088, China)

Abstract: Many factors could influence the radiation sensitivity. Germ cell damage, cytogenetic injury, cell apoptosis, DNA damage and repair were observed as end point. The results showed that the age, inheritance, sex, life habit(smoking), low dose irradiation could influence the radiation sensitivity.

Key words: radiosensitivity; influence factor; age; epigenetic factor; postnatal factor

收稿日期: 2003-09-13

作者简介: 杜维霞(1954-), 女, 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所(北京, 100088)副研究员, 主要从事放射生物学研究。

审校者: 中国疾病预防控制中心辐射防护与核安全医学所 陈德清

人们早已认识到辐射敏感性的个体差异是普遍存在的。但是, 引起这种差异的原因究竟是什么, 这是放射生物学界广为关注的一个重要的根本性问题。辐射损伤的化学防护和肿瘤放疗的增敏措施都是企图改变生物体的辐射敏感性。了解