

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520120153972

UDC _____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

神经特异性蛋白 TMEM59L 在中枢神经系统及其介导氧化应激诱导细胞死亡过程中的功能研究

Study on the Function of the Neuron-Specific Protein TMEM59L in the Central Nervous System and in Oxidative Stress-Induced Cell Death

郑秋阳

指导教师姓名: 张云武 教授

许华曦 教授

专业名称: 生理学

论文提交日期: 2016年4月15日

论文答辩日期: 2016年5月18日

学位授予日期:

答辩委员会主席: 戚智教授

评 阅 人: _____

2016年5月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(厦门大学神经科学研究所许华曦/张云武教授)课题(组)的研究成果,获得(许华曦/张云武教授)课题(组)经费或实验室的资助,在(许华曦/张云武教授)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

2016年5月19日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

2016年5月19日

摘要

细胞凋亡是受基因严格调控的、自然发生的程序性细胞死亡过程，而细胞自噬是细胞组分自我降解的过程，二者在发育、组织稳态以及病原体防御中扮演着重要角色。细胞凋亡和细胞自噬发生异常会引发多种疾病包括癌症和神经系统疾病。神经元对于氧化应激十分敏感，并易于受到活性氧的攻击；当神经元长期暴露于包括过氧化氢在内的活性氧的攻击时会引发细胞死亡，导致各种神经系统疾病。因此，鉴定参与神经元死亡的新基因蛋白并揭示其作用机制，将有助于阐明神经系统疾病的致病机理。

TMEM59L 为新发现的脑特异性高表达蛋白，其组织表达特异性预示着 TMEM59L 可能在神经系统中发挥重要作用。一项早期研究发现过表达 TMEM59L 可以引发细胞凋亡，但具体机理尚不清楚。此外，最近研究发现 TMEM59L 的同源体 TMEM59 含有自噬相关蛋白 ATG16L1 结合序列，可以激活自噬标记蛋白 LC3 并诱导细胞自噬。但目前关于 TMEM59L 及其同源体 TMEM59 的生理功能都还不清楚。因此，在本论文中，我们较为详细地研究了 TMEM59L 诱导细胞凋亡和自噬的机制，同时比较研究了 TMEM59L 和 TMEM59 二者在调控细胞凋亡和细胞自噬功能上的异同。

我们首先确证了 TMEM59L 特异性表达于神经元细胞，并且在胚胎期 E8.5 天的小鼠胚胎组织中就可以检测到 TMEM59L 的表达，直至出生后到 3 月龄其表达水平仍持续增加。而 TMEM59 则广泛表达于神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞，以及不同的组织器官，并在发育的不同时期保持稳定的低表达水平。此外，我们发现 TMEM59L 及其同源体 TMEM59 在细胞内都定位于高尔基体和内体中。

我们进一步发现 TMEM59L 和 TMEM59 都可以与 ATG5 和 ATG16L1 相互作用，而不能与 ULK1 和 ATG3 相互作用，过表达 TMEM59L 和 TMEM59 都可以诱导细胞自噬。此外，过表达 TMEM59L 可以显著地激活 caspase 依赖的内源性细胞凋亡通路，诱导细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质中，并激活下游的 caspase-9 和 caspase-3。而过表达 TMEM59 诱导的细胞凋亡则没有 TMEM59L 显

著。另外，过氧化氢处理引起的氧化应激不仅可以激活 caspase-3 并诱导神经元死亡，还可以增加 *Tmem59l* 表达水平，而下调 *Tmem59l* 可以减少 caspase-3 激活和 LC3B 酯化，并拮抗过氧化氢诱导的神经细胞死亡。

最后，我们通过立体定位注射 AAV-59l-shRNA 到野生型 C57BL/6 新生 P0 小鼠大脑侧脑室中下调 *Tmem59l* 并于 AAV 注射 2 个月后进行研究，发现下调 *Tmem59l* 可以减少小鼠大脑 caspase-3 的激活，增加小鼠在高架十字迷宫开放臂停留的时间，减少小鼠在强迫游泳实验中不动的时间，表明下调 *Tmem59l* 减少了小鼠的焦虑和抑郁行为。此外，下调 *Tmem59l* 增加小鼠在 Y-迷宫实验的自主交替行为以及在 Morris 水迷宫平台测试目标象限的时间和在平台区域的穿梭次数，表明下调 *Tmem59l* 增强了小鼠的记忆能力。

综上所述，我们发现 TMEM59L 是一个促凋亡的神经性蛋白并参与调控动物的行为，例如焦虑、抑郁和记忆，而下调 TMEM59L 可以保护神经元拮抗氧化应激的损伤。这些结果为进一步阐明 TMEM59L 在中枢神经系统中的功能作用奠定了基础。

关键词：TMEM59L；TMEM59；凋亡；自噬；氧化应激

Abstract

Apoptosis is naturally occurring programmed cell death and autophagy is a process of self-degradation of cellular components, both of them are essential for normal development and tissue homeostasis. Deregulation of apoptosis and autophagy can impair cellular functions and cause multiple diseases including cancers and neurological disorders. Neuronal cells are susceptible to oxidative insults. Chronical exposure of neurons to reactive oxygen species including hydrogen peroxide leads to cell death. Therefore, identification of new genes involved in neuronal cell death may provide new insights into the pathogenesis of neurological disorders.

TMEM59L is a newly identified brain-specific membrane-anchored protein with unknown functions. The tissue expression specificity implicates that TMEM59L may play an important role in neural functions. An early study found that overexpression of TMEM59L can induce apoptosis with unidentified mechanism. In addition, TMEM59L's homolog, TMEM59 was found to contain an ATG16L1-binding motif that promotes local activation of LC3 and evokes autophagy. However, so far there is very limited information on the physiological functions of TMEM59L and its homolog TMEM59.

Herein, we investigated the mechanism underlying TMEM59L-mediated apoptosis and autophagy and compared the role of TMEM59L and TMEM59 in mediating apoptosis and autophagy. We first found that both TMEM59L and its homolog, TMEM59 were localized in the Golgi and endosomes. However, in contrast to a ubiquitous and relatively stable temporal expression of TMEM59, TMEM59L expression was limited in neurons and increased from embryonic day 8.5 until 3 month of age.

In addition, we found that both TMEM59L and TMEM59 interacted with ATG5 and ATG16L1, and that overexpression of them triggered cell autophagy. However, overexpression of TMEM59L induced intrinsic caspase-dependent apoptosis more

dramatically than TMEM59 by causing the release of cytochrome C from mitochondria to cytosol and the activation of caspase-9 and caspase-3. Moreover, we found that hydrogen peroxide treatment not only induced caspase-3 activation and cell death in mouse neuronal cells but also upregulated *Tmem59l* expression. While downregulation of *Tmem59l* prevented neuronal cell death and caspase-3 activation caused by hydrogen peroxide insults and reduced the lipidation of LC3B.

Finally, we performed stereotactic injection of AAV-59l-shRNA into the cerebral lateral ventricles of P0 neonates of wild type C57BL/6 mice to downregulate *Tmem59l* and studied them at 2 months old. We found that knockdown of *Tmem59l* significantly ameliorated caspase-3 activation in these mice. Moreover, mice with *Tmem59l* downregulation showed increased duration in the open arm during elevated plus maze test, reduced immobility time during forced swim test, increased spontaneous alternation during Y-maze test, and increased time spent in target quadrant and crossings of the platform location during Morris water maze probe test. These results suggest that downregulation of *Tmem59l* may reduce anxiety- and depressive-like behaviors and enhance memory in mice.

Together, our study indicates that TMEM59L is a pro-apoptotic neuronal protein and exerts important functions in animal behaviors such as anxiety, depression and memory, and that TMEM59L downregulation protects neurons against oxidative stress. These findings provide a foundation for further elucidating the physiological function of TMEM59L in the central nervous system.

Keywords: TMEM59L; TMEM59; Apoptosis; Autophagy; Oxidative stress

目 录

摘 要.....	i
Abstract.....	iii
英文缩略词中英对照表.....	ix
第一章 前 言	1
1 细胞死亡	1
1.1 概述.....	1
1.2 细胞凋亡.....	1
1.3 细胞自噬.....	8
1.4 细胞死亡与发育.....	12
1.5 细胞死亡与神经退行性疾病.....	21
2 氧化应激	24
2.1 概述.....	24
2.2 氧化应激与细胞死亡.....	26
2.3 氧化应激与神经性疾病.....	27
3 TMEM59L 及其同源体 TMEM59 的研究进展	29
4 本论文的立题依据和研究意义	30
第二章 材料与方 法	32
1 实验材料	32
1.1 动物.....	32
1.2 细胞株和菌种.....	32
1.3 质粒和病毒.....	32
1.4 抗体.....	33
1.5 化学药品及实验试剂.....	34
1.6 溶液配制.....	34
1.7 培养基配制.....	35
1.8 其他实验试剂和材料.....	35
2 实验仪器设备	36
3 实验方法	37

3.1 shRNA 载体构建.....	37
3.2 原代神经元分离与培养.....	39
3.3 腺病毒扩增纯化.....	40
3.4 细胞转染.....	41
3.5 细胞线粒体分离.....	41
3.6 突触体和 PSD 分离	41
3.7 Western blot	42
3.8 免疫共沉淀.....	44
3.9 免疫荧光（细胞）.....	44
3.10 免疫荧光（冰冻切片）.....	45
3.11 TUNEL 检测.....	46
3.12 实时荧光定量 PCR（qRT-PCR）.....	47
3.13 新生小鼠侧脑室注射腺相关病毒.....	48
3.14 动物行为学实验.....	49
3.15 统计分析.....	51
第三章 结果与分析.....	53
1 TMEM59L 及其同源体 TMEM59 的表达.....	53
2 过表达 TMEM59L 诱导的细胞凋亡比 TMEM59 诱导的细胞凋亡显著..	57
3 过表达 TMEM59L 诱导 caspase 依赖的内源性细胞凋亡.....	58
4 过表达 TMEM59L 和 TMEM59 均诱导细胞自噬.....	60
5 TMEM59L 和 TMEM59 均与 ATG16L1 和 ATG5 相互作用.....	62
6 下调 TMEM59L 保护神经元拮抗过氧化氢诱导的细胞死亡.....	64
7 下调 TMEM59L 减少小鼠 Caspase-3 的激活	68
8 下调 TMEM59L 减少小鼠的焦虑和抑郁行为.....	70
9 下调 TMEM59L 增强小鼠记忆能力.....	72
第四章 讨 论	74
参考文献.....	80
致 谢.....	100
在学期间发表的学术论文.....	102

Table of Contents

Abstract in Chinese	i
Abstract in English	iii
Abbreviations	ix
Chapter 1 Introduction	1
1 Cell death	1
1.1 Overview of cell death	1
1.2 Apoptosis	1
1.3 Autophagy	8
1.4 Roles of cell death in development	12
1.5 Roles of cell death in neurodegenerative diseases	21
2 Oxidative stress	24
2.1 Overview of oxidative stress	24
2.2 Oxidative stress and cell death	26
2.3 Roles of oxidative in neurological disorders	27
3 Research progress of TMEM59L and its homolog TMEM59	29
4 Basises and purposes of this thesis	30
Chapter 2 Materials and Methods	32
1 Materials	32
1.1 Animals	32
1.2 Cell lines and bacteria	32
1.3 Plasmids and viruses	32
1.4 Antibodies	33
1.5 Chemicals and kits	34
1.6 Solution preparation	34
1.7 Medium preparation	35
1.8 Other reagents and materials	35
2 Experimental instruments	36
3 Methods	37
3.1 shRNA	37

3.2 Preparation of primary culture neurons	39
3.3 Amplification and purification of adenoviruses.....	40
3.4 Transfection.....	41
3.5 Mitochondrial isolation.....	41
3.6 Preparation of synaptosomal and PSD fractions.....	41
3.7 Western blot	42
3.8 Co-Immunoprecipitation.....	44
3.9 Immunofluorescence (Culture cells).....	44
3.10 Immunofluorescence (Cryopreserved tissue sections).....	45
3.11 Terminal transferase dUTP nick end labeling (TUNEL) assay.....	46
3.12 Quantitative real time-PCR (qRT-PCR).....	47
3.13 Injection of AAV into the cerebral lateral ventricles of neonatal mice..	48
3.14 Behavioral tests.....	49
3.15 Statistical analysis.....	51
Chapter 3 Results and Analyses.....	53
1 Expression patterns of TMEM59L and its homolog TMEM59	53
2 Overexpression of TMEM59L induces apoptosis more dramatically than overexpression of TMEM59	57
3 TMEM59L mediates apoptosis through intrinsic caspase-dependent pathway.....	58
4 Both TMEM59L and TMEM59 overexpression induce autophagy	60
5 Both TMEM59L and TMEM59 interact with ATG5 and ATG16L1	62
6 Downregulation of TMEM59L protects neuronal cells against hydrogen peroxide insult	64
7 Knockdown of TMEM59L reduces caspase-3 activation in mice.....	68
8 Knockdown of TMEM59L reduces anxiety- and depressive-like behaviors in mice	70
9 Knockdown of TMEM59L enhances mouse memory.....	72
Chapter 4 Discussion	74
References.....	80
Acknowledgement.....	100
Publications.....	102

英文缩略词中英对照表

英文缩写	英文全名	中文名称
AAV	Adeno-associated virus	腺相关病毒
AD	Alzheimer's disease	阿尔茨海默病
AMBRA1	Autophagy/Beclin1 regulator 1	自噬/Beclin1 调控因子 1
AMPK	AMP-activated protein kinase	腺苷酸活化蛋白激酶
Apaf1	Apoptotic protease-activating factor 1	凋亡蛋白酶活化因子 1
APP	β -amyloid precursor protein	β -淀粉样前体蛋白
ATG	Autophagy associated gene	自噬相关基因
A β	β -amyloid	β -淀粉样蛋白
BH domain	Bcl2 homology domain	Bcl2 同源结构域
BSMAP	Brain-specific membrane-anchored protein	脑特异性膜锚定蛋白
CAD	Caspase-activated nuclease	Caspase 活化核酸酶
CARD	Caspase-recruitment domain	Caspase 募集结构域
CAS	Cellular apoptosis susceptibility	细胞凋亡易感
Caspase	Cysteinyly aspartate specific protease	半胱氨酸天冬蛋白酶
CMA	Chaperone-mediated autophagy	分子伴侣介导的自噬
CypD	Cyclophilin D	重组人亲环素
DAPK	Death associated protein kinase	死亡相关蛋白激酶
DD	Death domain	死亡结构域
DED	Death effector domain	死亡效应结构域
DG	Dentate gyrus	海马齿状回
DISC	Death-inducing signaling complex	死亡诱导信号复合体
DREDD	Death-related ced-3/Nedd2-like protein	死亡相关 ced-3/Nedd2 样蛋白
DRG	Dorsal root ganglion	背根神经节
FLIP	FLICE-like inhibitory protein	FLICE 样抑制蛋白
FUNDC1	FUN14-domain-containing 1	FUN14 结构域包含蛋白 1
GSH	Reduced glutathione	还原型谷胱甘肽
GSH-Px	Glutathion peroxidase	谷胱甘肽过氧化物酶
GSSG	Oxidized glutathione	氧化型谷胱甘肽
HAP1	HTT-associated protein 1	HTT 相关蛋白 1
HD	Huntington's disease	亨廷顿病
Hsp70	Heat shock protein 70	热休克蛋白 70
iCAD	CAD inhibitor	CAD 抑制因子
ICE	Interleukin converting enzyme	白细胞介素转化酶
IKK	I κ B kinase	I κ B 激酶
IMD	Immune deficiency	免疫缺陷
LTD	Long-term depression	长时程抑制
LTP	Long-term potentiation	长时程增强

英文缩略词中英对照表（续）

英文缩写	英文全名	中文名称
MOMP	Mitochondrial outer membrane permeabilization	线粒体外膜通透性
MPTP	Mitochondrial permeability transition pore	线粒体通透性转换孔
mTORC1	Mammalian target of rapamycin complex 1	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
MULE	Mcl1 ubiquitin ligase E3	Mcl1 泛素连接酶 E3
NFT	Neurofibrillar tangle	神经纤维缠结
NIX	NIP-like protein X	NIP 样蛋白 X
NOX	NADPH oxidase	NADPH 氧化酶
PAK2	p21-activated kinase 2	p21 活化激酶 2
PARP	poly-(ADP-ribose) polymerase	聚(ADP-核糖)聚合酶
PD	Parkinson's disease	帕金森病
PE	Phosphatidylethanolamine	磷脂酰乙醇胺
PFC	Prefrontal cortex	前额大脑皮层
PHAPI	Putative HLA-DR-associated protein I	HLA-DR 相关蛋白 I
pQ	poly-Glutamine	多聚谷氨酰胺
PSD	Postsynaptic density	突触后致密区
RHIM	RIP homotypic interaction motif	RIP 同型结构域
RIP1	Receptor-interaction protein 1	受体相互作用蛋白 1
ROCK1	Rho-associated kinase 1	Rho 相关激酶 1
ROS	Reactive oxygen species	活性氧
SNAP-25	Synaptosomal-associated protein 25	突触体相关蛋白 25
SNc	Substantianigra pars compacta	黑质致密部
SOD	Superoxide dismutase	超氧化物歧化酶
Stx17	Syntaxin 17	突触融合蛋白 17
SVZ	Subventricular zone	脑室下区
Syn	Synaptosome	突触体
SYP	Synaptophysin	突触小泡蛋白
tBid	Truncated Bid	截短的 Bid
TNFR	Tumor necrosis factor receptor	肿瘤坏死因子受体
TRADD	TNFR-associated death domain protein	TNFR 相关死亡结构域蛋白
ULK1	Unc-51-like kinase 1	Unc-51 样蛋白激酶 1
UPS	Ubiquitin proteasome system	泛素蛋白酶体系统
VDAC1	Voltage-dependent anion channel 1	电压依赖性的阴离子通道
vGluT1	Vesicular glutamate transporter 1	I 型囊泡膜谷氨酸转运体
XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis protein	X-连锁凋亡抑制蛋白
XO	Xanthine oxidase	黄嘌呤氧化酶

第一章 前言

1 细胞死亡

1.1 概述

细胞死亡 (Cell death) 对于多细胞生物组织稳态的维持以及潜在有害细胞的清除起着关键的作用。细胞死亡, 主要分为三种形式: 细胞凋亡 (Apoptosis, I 型细胞死亡)、细胞自噬 (Autophagy, II 型细胞死亡) 和细胞坏死 (Necrosis, III 型细胞死亡)^[1]。三种不同的细胞死亡过程分别由不同的信号通路调控, 也可以通过信号交联实现对特异的应激产生应答反应^[2]。

1.2 细胞凋亡

细胞凋亡 (Apoptosis), 是一种主动的细胞自我破坏的过程, 由于其受到严格的由遗传机制决定的程序性控制, 所以也被称为程序性细胞死亡 (Programmed cell death, PCD)。

细胞凋亡主要有死亡受体 (Death receptor) 介导的外源性凋亡途径 (The extrinsic pathway) 以及线粒体介导的内源性凋亡途径 (The intrinsic pathway) 两种。顾名思义, 前者由死亡受体介导, 如 Fas (CD95)、Trail 受体 (TRAIL-R) 或 TNFR1 等受体, 通过结合其相应的配体, 引发下游的 caspase 级联反应^[2]。线粒体内源性凋亡途径主要是由于线粒体外膜的改变, 引发促凋亡因子如细胞色素 C (Cytochrome C) 从线粒体释放到细胞质中。释放到细胞质中的细胞色素 C 进而促进凋亡复合体 (Apoptosome) 的组装形成^[2]。两条不同的凋亡通路都会引起 caspase 的激活以及胞内蛋白质的水解, 最终导致细胞解体凋亡^[2]。

1.2.1 内源性凋亡途径

内源性凋亡途径, 又称为线粒体凋亡途径, 是脊椎动物中最常见的细胞凋亡机制 (图 1-1)。细胞激活起始内源性凋亡途径以应激多种细胞压力的胁迫, 包括 DNA 损伤、生长因子缺失、内质网应激 (ER stress) 以及发育等。该途径的起始 caspase 蛋白酶为 caspase-9, 其活化受到凋亡复合体的激活^[3,4]。

Apaf1 (Apoptotic protease-activating factor 1) 作为凋亡复合体的支架蛋白, 对于凋亡复合体的组装起着重要作用。内源性凋亡过程中, 细胞色素 C 从线粒体释放到细胞质中, 并结合到 Apaf1 上^[5], 而这一结合过程则会进一步催化 Apaf1 的辅因子 dATP 水解成 dADP^[6], 随后 dADP 与 dATP 的交换则可以促使七个 Apaf1-dATP-细胞色素 C 复合体寡聚化组装成一个活化的凋亡复合体。凋亡复合体中心的 Apaf1 含有一个 caspase 募集结构域 (Caspase-recruitment domain, CARD), 可以进一步募集 caspase-9 结合到 CARD 上^[7,8], 由于 caspase-9 前体与凋亡复合体的高亲和力, 其可以持续地结合到凋亡复合体上, 激活后被释放出来^[9]。而 caspase-9 只有结合到凋亡复合体上才具有蛋白水解酶活性, 继而激活下游的效应 caspase 分子, 如 caspase-3 和 caspase-7^[3,10,11]。

在正常的细胞中, 细胞色素 C 只存在于线粒体内外膜间隙中, 当凋亡起始时, 线粒体外膜通透性 (Mitochondrial outer membrane permeabilization, MOMP) 发生改变^[12], 从而使细胞色素 C 从线粒体内外膜间隙释放到胞浆中。伴随着 MOMP 的改变, 另外两个促凋亡蛋白 Smac (又称为 Diablo) 和 Omi (又称为 HtrA2) 也从线粒体膜间隙释放到胞浆中, Smac 和 Omi 被认为可以拮抗 X-连锁凋亡抑制蛋白 (X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP) 的抑制作用。XIAP 可以结合并抑制 caspase-9 以及 caspase-3 和 caspase-7 的水解酶活性, 随后, XIAP 则通过泛素蛋白酶体系统 (Ubiquitin proteasome system, UPS) 降解活化的 caspase, 从而抑制内源性细胞凋亡^[13]。

线粒体的 MOMP 受到 Bcl2 家族的严格调控。促凋亡蛋白 Bax 和 Bak 可以直接调控线粒体外膜的整体性, 一旦被激活, 二者形成二聚体后插入到线粒体外膜, 破坏线粒体外膜的通透性, 进而使线粒体膜间隙蛋白释放到胞浆中。研究发现, 即使 caspase 的活性被抑制, MOMP 依然可以引发细胞死亡^[12], 这可能是由于线粒体功能的毁灭性损伤引发不可逆的生物能的严重缺乏引起的^[14]。因此对 MOMP 下游的 caspase 的激活在某些层面上也是重要的, 例如, 当细胞色素 C 结合到 Apaf1 后, 由于不能将水解的 dADP 与外源的 dATP 进行交换, 而形成没有功能的复合体, 并不可逆地使 Apaf1 蛋白失活^[6]。核苷酸的交换对于凋亡复合体的组装十分重要, 这一过程受到由热休克蛋白 70 (Heat shock protein 70, Hsp70)、细胞凋亡敏感 (Cellular apoptosis susceptibility, CAS) 蛋白和 PHAPI (Putative

HLA-DR-associated protein I) 组成的复合体的调控^[15], 因此内源性凋亡途径 caspase 的活化也受到这一复合体的调控。此外, tRNA 可以通过结合细胞色素 C 而抑制细胞色素 C 与 Apaf1 的相互作用, 从而调控凋亡复合体的活性^[16]。

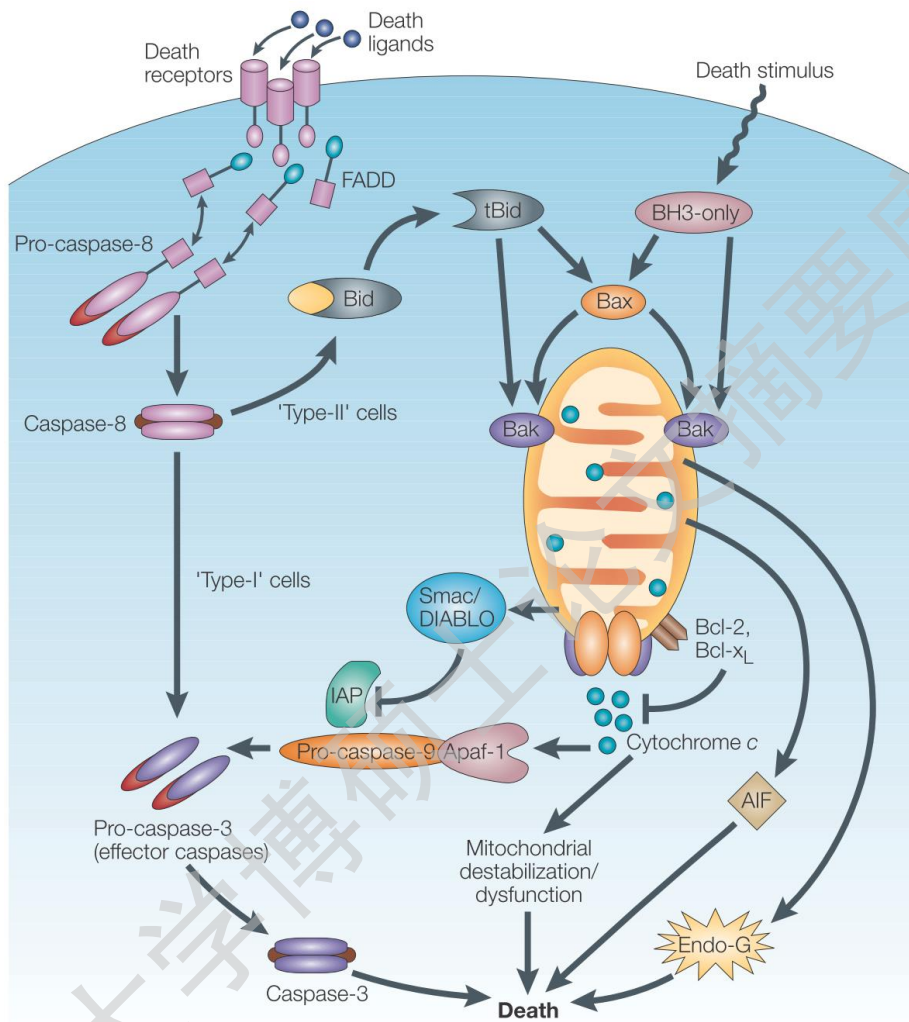


图 1-1. 外源性与内源性细胞凋亡途径

Figure 1-1. The extrinsic and the intrinsic apoptotic pathways

注: 引自 J. L. Tilly. Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 2 (11): 838-848. ^[17]

1.2.2 外源性凋亡途径

外源性凋亡途径, 又称为死亡受体途径, 受到死亡受体及其配体的调控 (图 1-1)。死亡受体属于肿瘤坏死因子受体 (Tumor necrosis factor receptor, TNFR) 超家族, 包括 TNFR1、Fas 和 TRAIL-R1/2 等^[18]。在它们的胞内端含有一个死亡结构域 (Death domain, DD), 通过一系列同源结构域间的相互作用组装形成一个大的复合体, 然后募集并激活 caspase-8, 从而引发下游效应 caspase 分子的激

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.