

· 综述 ·

细胞凋亡途径及其机制

李敏 林俊[△]

【摘要】 细胞凋亡存在于多细胞生物整个生命过程当中,可及时清除机体内多余和受损伤的细胞,维持组织器官的稳定性。真核细胞主要通过死亡受体介导的外部凋亡途径、内部线粒体途径、B 粒酶介导的细胞凋亡途径以及近几年开始关注的内质网应激途径介导细胞凋亡的发生。而参与这些细胞凋亡过程的主要有 4 类蛋白分子,即凋亡蛋白酶(caspases)、衔接蛋白(adapter proteins)、Bcl-2 和凋亡抑制蛋白(IAPs)。细胞凋亡对卵巢储备及一些妇科疾病如子宫内膜异位症、卵巢癌等的发生发展产生影响。

【关键词】 细胞凋亡;凋亡蛋白酶活化因子 1;衔接蛋白类;信号转导;基因;bcl-2;凋亡抑制蛋白类

The Apoptotic Pathways and Their Mechanisms LI Min, LIN Jun. Department of Obstetrics and Gynecology, Women's Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China

【Abstract】 Cell apoptosis exists in the whole life of multicellular organisms, which is capable to maintain homeostasis of tissues and organs through removing unwanted or damaged cells. Eukaryotic cells mediate apoptosis through four main pathways: the death receptor-mediated extrinsic pathway, the intrinsic mitochondrial pathway, granzyme B-mediated pathway and endoplasmic reticulum stress-mediated pathway. There are four important protein molecules involved in apoptotic pathways: caspases (the proteases which execute cell death), adapter proteins (caspase activators), Bcl-2 family proteins and Inhibitor of apoptosis proteins (IAPs). Cell apoptosis plays an important role in establishment of ovarian reserve and abnormal apoptosis inducing some diseases, such as endometriosis, ovarian cancer, et al. In this review we will discuss the apoptotic pathways and their mechanisms mentioned above.

【Keywords】 Apoptosis; Apoptotic protease-activating factor 1; Adaptor proteins; signal transducing; Genes; bcl-2; Inhibitor of apoptosis proteins

(J Int Obstet Gynecol, 2014, 41:103-107)

细胞的死亡和更新是多细胞生物整个生命过程中不可缺少的环节,可及时清除机体内的多余细胞和受损伤细胞,对各组织器官的发育及免疫系统的建立发挥重要作用^[1-2]。细胞凋亡是机体内细胞死亡的重要途径,目前发现真核细胞主要经死亡受体介导的外部凋亡途径、内部线粒体途径、B 粒酶介导的细胞凋亡途径及近几年开始关注的内质网应激途径介导细胞发生凋亡。主要有 4 种蛋白分子家族参与细胞凋亡机制的构成,即细胞凋亡蛋白酶(caspases)、衔接蛋白(adapter proteins)、Bcl-2 和凋亡抑制蛋白(IAPs)。通常情况下,细胞凋亡过程受机体内严格调控,以维持整个生命过程中各组织器官的稳定性。但当细胞凋亡调控失衡时,可引起细胞过度增殖或过度凋亡,导致相关疾病如卵巢癌、子宫内膜异位症(EMs)等的发生^[3-4]。因此,加深对细胞凋亡机制的认识有利于研究相关疾病的发病机制,对疾病的防治有重要作用。

作者单位 310006 杭州 浙江大学医学院附属妇产科医院妇产科

[△]审校者

1 细胞凋亡途径

1.1 细胞凋亡的内部线粒体途径 当细胞受到内部凋亡刺激因子作用,如癌基因的活化、DNA 损伤、细胞缺氧、细胞生长因子缺失等,可激活细胞内部线粒体凋亡途径,引起细胞凋亡。在该途径中,线粒体外膜的透化(MOMP)引起细胞色素 C 向胞质的释放是一关键环节,此环节主要受 Bcl-2 家族蛋白的调控。在细胞内凋亡刺激因子作用下,Bcl-2 蛋白家族的 Bax、Bak 等受到激活并结合到线粒体外膜,在膜上形成线粒体内部通向胞质的孔道,致使线粒体内部一些蛋白如第二线粒体来源的半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶激活剂(Smac/DIABLO)、高温需要蛋白(HtrA)家族成员 Omi/HtrA2 以及细胞色素 C 等得以通过线粒体膜进入细胞质^[5]。细胞色素 C 分子上存在衔接蛋白 Apaf-1 的结合位点,在三磷酸腺苷(ATP)作用下,胞质内的 7 个细胞色素 C 分子与 7 个衔接蛋白 Apaf-1 结合,使 Apaf-1 发生别构效应而激活^[6]。Apaf-1 上具有与起始凋亡蛋白酶 caspase-9 同源的 caspase 激活与募集结合域(CRAD),因此活化的

Apaf-1 能够以 CRAD-CRAD 方式聚集并活化 caspase-9 形成由细胞色素 C、Apaf-1、caspase-9 组成的凋亡小体。该凋亡小体具有裂解效应凋亡蛋白酶 caspase-7 的作用,受裂解而激活的 caspase-7 再引起下游与细胞生命相关蛋白的降解,最终引起细胞凋亡。其他进入胞质的蛋白如 Smac/DIABLO、Omi/HtrA2 等可通过促进 caspases 活性,进而促进细胞凋亡^[5]。Bcl-2 家族还有另外 2 组蛋白以其他方式参与 MOMP 过程,如第 1 组 Bcl-2、Mcl-1、Bcl-xL 可通过抑制 Bax、Bak 作用,阻碍 MOMP 进程发挥抗凋亡作用;而 BH₃-only 蛋白 Bim、Bid、Puma 等则可通过与线粒体外膜及 Bax、Bak 同时结合,介导 Bax、Bak 与线粒体外膜的相互作用,引起 MOMP 过程的发生,促进细胞凋亡的进行^[7]。此外还发现细胞受到具遗传毒性的细胞因子刺激后,可激活起始凋亡蛋白酶 caspase-2,后者与具备死亡结构域(death domain, DD)的 P53 诱导蛋白(PIDD)及 RAIDD(RIP-associated ICH1/CED3-homologous protein with death domain)共同形成复合物 PIDDosome,该复合物具有裂解活化 Bid 分子及运输 Bax 蛋白的功能,通过激活 Bcl-2 家族促凋亡蛋白,引发该细胞线粒体凋亡机制的激活^[8]。

除了以上提及的细胞色素 C 介导的凋亡以外,线粒体途径存在另一种不依赖经典 caspase 的凋亡途径,即由凋亡诱导因子(AIF)蛋白介导的细胞凋亡。AIF 正常情况下位于线粒体内部,当细胞受到内部凋亡刺激因子作用后,AIF 可由线粒体释放到胞质,并最终进入细胞核,引起 DNA 的破坏,导致细胞死亡^[9]。同样的,Bcl-2 介导的 MOMP 也参与 AIF 由线粒体内部向胞质的转运过程。

1.2 死亡受体介导的外部凋亡途径 死亡受体是肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员的跨膜蛋白受体,通过与相关配体结合发生寡聚化及结构的改变,暴露出能与衔接蛋白结合的 DD,聚集并激活衔接蛋白,引发下游 caspases 的活化导致细胞凋亡的发生。死亡配体包括 TNF- α 、FasL 及肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL),目前阐述最多的是 Fas/FasL 介导的细胞凋亡,即 Fas 与配体 FasL 结合后发生三聚化而激活,活化的 Fas 可通过其 DD 结合并聚集衔接蛋白 Fas 相关死亡结构域(FADD),导致 FADD 构象改变,此时的 FADD 可通过其自身的死亡效应结构域(DED)与具备同源结构的 caspase-8 以 DED-DED 方式结合进而激活 caspase-8,形成由 FasL、Fas、FADD、caspase-8 组成的蛋白复合物,该复合物作用类似于线粒体途径的凋亡小体,具有裂解

并激活效应凋亡蛋白酶 caspase-3 的能力,引发细胞凋亡过程的级联反应,最终导致细胞凋亡^[10]。此外,TNF 与其受体 TNFR1 结合后,TNFR1 与衔接蛋白肿瘤坏死因子受体-1 结合蛋白(TRADD)通过各自的 DD 结合,形成由 TNF、TNFR1、TRADD 组成的蛋白复合物,该复合物与受体相互作用蛋白 1(RIP1)和肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2)2 种蛋白结合,既可通过激活核因子 κ B(NF- κ B)抑制剂激酶(IKK),使 NF- κ B 抑制剂磷酸化,引起 NF- κ B 信号途径的活化,促进细胞存活,也能通过结合其他衔接蛋白如 FADD、RAIDD,后者分别聚集并激活 caspases-8 和 caspase-2 促进细胞凋亡的发生^[11-12]。而具备 DD 的 TRAIL 受体与配体 TRAIL 结合后,可通过 FADD/caspase-8 途径诱导细胞凋亡^[13]。

此外,研究发现在一些细胞中 caspase-8 不能直接激活 caspase-3,而是需要通过裂解激活 BH₃-only 蛋白,促发 Bax、Bak 介导的 MOMP 形成及后续级联反应,导致细胞以内部线粒体途径形式发生凋亡^[14]。

1.3 B 粒酶信号途径介导的细胞凋亡 细胞毒性淋巴细胞,如细胞毒性 T 细胞(CTL)、淋巴细胞因子激活的杀伤细胞(LAK)、自然杀伤(NK)细胞,可通过多种机制诱导靶细胞的凋亡。例如这些细胞表面表达的 FasL 可结合靶细胞表面的 Fas,激活靶细胞的外部凋亡途径。此外,细胞毒性淋巴细胞还能向靶细胞传递一些毒性颗粒,其中包含 TNF、B 粒酶及另一种穿孔蛋白。TNF 可介导细胞的外部凋亡途径,而穿孔蛋白通过在靶细胞表面形成膜间通道,利于 B 粒酶向靶细胞内部转移。进入细胞内部的 B 粒酶自身具备蛋白水解作用,可直接裂解并激活 caspases,促进细胞凋亡,还能通过裂解 BH₃-only 蛋白间接激活细胞凋亡的线粒体途径^[15]。且有研究显示,B 粒酶通过 BH₃-only 蛋白介导的细胞凋亡效应强于其直接激活 caspases 效应^[14]。

除了以上 3 种经典的细胞凋亡途径以外,近年来还发现当细胞内环境改变,如缺氧、低血糖、氧化应激及一些肿瘤细胞生长的微环境等可导致内质网上未折叠蛋白质积聚,通过内质网跨膜蛋白肌醇酶 1 α (IRE1 α)、蛋白激酶样内质网激酶(PERK)、转录激活因子 6 (ATF6)使细胞发生未折叠蛋白应答(UPR)。UPR 最初作用是增强内质网对蛋白质的折叠能力、降解积聚的未折叠蛋白,以减轻内质网上的蛋白质负荷,维持内质网稳态,促进细胞存活。但当细胞处于长期持续的内质网应激状态时,内质网跨膜受体,主要是 IRE1 α 、PERK,产生的信号传导可通

过调节 Bcl-2 家族蛋白、调节内质网上的钙离子通道等方式促进细胞凋亡。例如持续的内质网应激状态下,被激活的 IRE1 α 通过 IRE1 α /TRAF2/c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路,使 Bcl-2、Bcl-xL 磷酸化来抑制其抗凋亡能力,并且通过使 Bid 和 Bim 磷酸化来促进其促凋亡能力,最终达到促进细胞凋亡的目的。而 PERK 激活后可通过受其调控的转录因子 CHOP(C/EBP homologous protein)上调 Bcl-2 家族的 BH₃-only 蛋白及促进内质网上的钙离子向胞质的释放,以上效应均可促进细胞凋亡的发生和进展^[16]。由于内质网应激状态下的细胞凋亡主要是通过 Bcl-2 家族分子的调控发生的,进而促进 MOMP 进程引起细胞凋亡,因此可将内质网应激引起的细胞凋亡看作是细胞线粒体凋亡途径的补充。

2 参与细胞凋亡途径的主要蛋白及其功能

2.1 caspases

caspases 属于半胱氨酸蛋白酶类,其活性位点均含有半胱氨酸残基,能够对靶蛋白天冬氨酸残基上的肽键进行特异性切割。该酶受到激活引发后续相关蛋白的裂解是细胞发生凋亡的关键环节。根据 caspases 在细胞凋亡过程中的作用可将其分为他类,第 1 类为起始凋亡蛋白酶(initiator caspases),包括 caspase-2、-8、-9 和 -10,该类蛋白酶的氨基端有一段特殊结构域,如 caspase-2、-9 上的 CARD 结构和 caspase-8、-10 上的 DED 结构,使其可与具备同源结构的衔接蛋白结合并发生聚集,进而引发自身激活。通常情况下,caspases 是以无活性的单链酶原形式存在于细胞内,只有在相关因子作用下,caspase 酶原大小亚基结合部位受到切割,形成由大小亚基构成的二聚体,该二聚体两两结合并进行空间整合,再形成 caspase 的活性位点^[17-18]。此时的 caspase 才具备蛋白酶活性。因此,在凋亡刺激因子作用下,细胞内具有相似结构区域的起始凋亡蛋白酶和衔接蛋白以 CARD-CARD 或 DED-DED 方式结合,使得起始 caspases 高浓度聚集而发生自身裂解激活,活化的起始 caspase 进一步切割下游的效应凋亡蛋白酶原,使后者转变为具备活性的蛋白水解酶^[8]。第 2 类为效应凋亡蛋白酶(effector caspases),包括 caspase-3、-6 和 -7,该类蛋白酶在受到起始凋亡蛋白酶的切割后被激活,活化后的效应凋亡蛋白酶通过对维持细胞结构及生命活动所必须的蛋白进行一一裂解,最终导致细胞结构的破坏及 DNA 损伤断裂,最终引起细胞死亡。此外,并不是所有 caspases 家族成员均介导凋亡,例如 caspase-1 是在炎症过程中发挥作

用,可介导 IL-1 的合成^[14]。

2.2 衔接蛋白

衔接蛋白包括参与线粒体凋亡途径的 Apaf-1、RAIDD 和外部凋亡途径的 FADD、TRADD 等^[8、10],该类蛋白是介导凋亡刺激因子和 caspases 之间信号传导的媒介,其氨基端具有一段与起始 caspases 分子同源的结构域,如上文提及的 CARD 或 DED 结构^[8]。当细胞受到凋亡刺激因子作用后,促使衔接蛋白发生聚集及构象改变,为起始凋亡蛋白酶提供结合位点,使 caspases 发生寡聚化被激活,形成由凋亡刺激因子、衔接蛋白、活化的起始 caspase 组成的蛋白复合物,如线粒体凋亡途径生成的由细胞色素 C、Apaf-1、caspase-9 组成的凋亡小体(apoptosome)和外部凋亡途径中由死亡受体、FADD、caspase-8 形成的死亡受体信号复合物(DISC),这些蛋白复合物具备裂解效应 caspases 的活性,引发下游酶联反应,导致细胞凋亡^[17、19]。

2.3 Bcl-2

细胞色素 C 由线粒体内部释放到胞质,是细胞线粒体途径凋亡的关键,该过程需要先在膜上形成允许细胞色素 C 通过的通道^[14],即 MOMP。研究显示 MOMP 过程主要受 Bcl-2 家族蛋白分子调控。Bcl-2 家族成员均包含 1 个或多个 Bcl-2 同源结构域,即 BH 结构^[7]。根据 Bcl-2 家族各分子的结构和功能可将其分为 3 组,第 1 组为 Mcl-1、Bcl-xL 和 Bcl-2 等,具有抗凋亡效应,通过抑制促凋亡蛋白 Bax、Bak 对线粒体膜的透化作用来阻碍细胞凋亡^[19]。第 2 组即 Bax 和 Bak,属于促凋亡蛋白分子,在细胞受到凋亡刺激因子作用后被激活,结合到线粒体外膜并在线粒体外膜上形成 25~100 nm 的圆形孔道^[20],促使一些蛋白质尤其是细胞色素 C 穿过线粒体膜进入胞质,结合并激活胞质内的衔接蛋白 Apaf-1,为起始凋亡蛋白酶原提供结合位点,促发后续的细胞凋亡级联反应,引起细胞死亡。研究发现,尽管第 1 组和第 2 组 Bcl-2 蛋白分子在凋亡调控中作用相反,但两者却具备相似同源的 BH₁、BH₂ 和 BH₃ 结构以及极其相似的三级结构^[7、14]。第 3 组 Bcl-2 蛋白包括 Bid、Bim、Bad、Puma 等,这组蛋白与其他 Bcl-2 家族蛋白相比只含有 1 个 BH₃ 同源区域,故称为 BH₃-only 蛋白。BH₃-only 蛋白通过直接结合并激活 Bax 或 Bak,促进 MOMP 进程,同时还具备抑制第 1 组 Bcl-2 蛋白的作用,最终促进细胞凋亡的发生^[7、19]。

2.4 IAPs

IAPs 是一类能与 caspases 或其他参与细胞凋亡过程的蛋白分子结合,通过抑制这些蛋白活性并促进其降解,进而对细胞凋亡进行调控的蛋

白分子家族。目前已发现 X 连锁凋亡抑制蛋白 (XIAP)、c-IAP1、c-IAP2、黑色素细胞凋亡抑制蛋白 (ML-IAP/Livin)、凋亡抑制蛋白样蛋白 2 (ILP2)、神经凋亡抑制蛋白 (NAIP)、包含凋亡抑制蛋白杆状病毒重复序列的泛素连接酶 Bruce/Apollon 和存活素 (survivin) 等 8 个 IAPs 成员,各成员均具备 1~3 个与锌离子结合的 70~80 个氨基酸保守序列,即 IAPs 家族特征性的杆状病毒 IAP 重复序列 (BIR),该序列与 IAPs 发挥抑制蛋白活性的效应有关^[21]。受 IAPs 调控的靶蛋白如 caspase-3、-7、-9 及 Smac/DIABLO 分子氨基末端存在 IAP 结合模块 (IBM),IAPs 通过 BIR 序列与靶蛋白的 IBM 结合,抑制这些蛋白的催化活性。但是不同的 BIR 结构产生的蛋白抑制效应具有选择性,例如具备 3 个 BIR 结构的 XIAP,其 BIR3 可结合 caspase-9 氨基末端的 IBM,抑制 caspase-9 活性,而其 BIR1 和 BIR2 则通过与 caspase-3 和 -7 氨基末端的 IBM 发生特异性结合发挥抑制效应^[22]。此外,IAPs 家族最小的成员 survivin 与胞质中的乙型肝炎病毒 X 蛋白结合蛋白 (HBXIP) 结合形成的 survivin/HBXIP 复合物可通过与 caspase-9 酶原结合,抑制 caspase-9 酶原在 Apaf-1 作用下的进一步聚集,从而造成 caspase-9 酶原的激活受阻,阻碍细胞线粒体凋亡途径的进行^[23]。另外,一些 IAPs 分子,如 c-IAP1、c-IAP2、XIAP 和 ML-IAP 的羧基末端存在由半胱氨酸、组氨酸及锌离子共同形成的 RING 锌指结构域,RING 结构域具备泛素连接酶 E3 活性,可介导 caspase-3、-7、-9 及 Smac 蛋白的泛素化降解,对细胞凋亡途径进行调控^[24-25]。研究还发现,IAPs 蛋白可引起 TNF 信号途径中的 RIP1 泛素化,泛素化后的 RIP1 通过抑制 TNF、TNFR1、TRADD 复合物与 caspase-8 结合,抑制细胞的外部凋亡途径^[25]。

在 IAPs 对细胞凋亡发挥调控作用过程中,Smac 通过与 IAPs 相互作用影响 IAPs 对细胞凋亡的抑制。前面已提及 Smac 分子上的 IBM 结构可与 XIAP 的 BIR2 或 BIR3 结合,结合到 XIAP 上的 Smac 分子通过其空间位阻及相互排斥效应分别抑制 caspase-3、-7 和 -9 与 XIAP 的结合,从而解除 XIAP 对 caspases 的抑制效应,促进细胞凋亡^[18]。而其他 IAPs,如 c-IAPs、ML-IAP 和 ILP2 可与 XIAP 竞争性结合 Smac,阻断 Smac 对 XIAP 的抑制作用。实际上 Smac 与 IAPs 还能通过泛素化作用相互调节彼此的稳定性,例如 Smac 受 IAPs 作用而发生泛素化,导致自身稳定性降低,而 Smac 也可反过来促进 c-IAPs 的自发泛素化,使 c-IAPs 稳定性受影响。此外,IAPs 分子

的泛素连接酶活性也能调节其自身的稳定性,如 c-IAP1 可介导 c-IAP2、XIAP 的泛素化降解^[25]。

3 细胞凋亡对卵巢储备及 EMs 的影响

3.1 细胞凋亡对卵巢储备的调控 卵巢储备对于维持女性卵巢功能及生育能力具有重要作用。胎儿原始卵泡池的建立发生在母亲妊娠中期,最初由 1 000~2 000 个原始生殖细胞发育生成 7×10^6 个卵原细胞。胎儿娩出后,卵巢池中仅存 10^6 个原始卵泡,而当女性进入青春期时卵母细胞进一步减少到 4×10^5 个。在此过程当中,大量卵泡发生凋亡丢失,以确保最终卵巢池中有适量优质卵泡维护卵巢功能^[26]。目前已知 Bcl-2 家族在调节卵泡数量上发挥重要作用,尤其是 Bcl-2 和 Bax 的表达及活性对生殖细胞的存活具有重要的调控效应。从胚胎时期原始卵泡形成到出生后卵泡经历各个生长发育阶段,均存在 Bax 的持续表达。而 Bcl-2 与 Bax 不同,其在卵泡中的表达具有时间限制性,即胎儿 12~18 周时,卵原细胞处于大量增殖状态,此时 Bcl-2 显著表达,胎儿娩出后,Bcl-2 在处于休眠状态的原始卵泡中不表达,只有当卵泡分裂增殖,转变为次级卵泡及窦卵泡过程中才表现出 Bcl-2 的表达增加^[26-27]。因此考虑卵泡在生长发育过程中的大量丢失与 Bax 的持续表达相关,而当卵泡需要进一步增殖时,Bcl-2 选择性表达,抵抗 Bax 的促凋亡效应,使卵泡免于过度凋亡,维持卵巢储备在合理水平。

3.2 细胞凋亡与 EMs 细胞凋亡是保证子宫内膜周期性剥落出血及增生的关键,在此过程中,凋亡相关基因的表达水平随月经周期出现波动,介导内膜细胞的周期性剥落出血。而在 EMs 患者的在位和异位内膜中,凋亡相关基因的表达并不随月经周期出现波动,导致患者在位和异位内膜对凋亡信号的敏感性减弱,因而出现在位和异位内膜的过度增殖,促进疾病的发生^[28]。研究发现,Bcl-2 家族在 EMs 患者的在位和异位内膜中存在异常表达,且对于不同部位的 EMs 病灶,Bcl-2 家族的表达存在差异性。例如 Bcl-2 在腹膜 EMs、盆腔深部 EMs 结节及 EMs 患者的在位内膜中高表达,而在卵巢部位的 EMs 病灶中无高表达现象,而 Bax 在卵巢 EMs 病灶中的表达量高于其他部位 EMs 组织^[4]。这些 Bcl-2 家族的异常表达对细胞凋亡产生影响,在 EMs 的发生发展过程中发挥调节作用。此外,有研究显示,在单纯 EMs 患者和 EMs 合并卵巢肿瘤的患者之间存在 Bcl-2 蛋白的差异性表达,该现象提示 Bcl-2 可能参与到卵巢

EMs 组织的恶变过程^[3]。

4 结语

细胞凋亡对维持机体正常生理功能具有重要作用。IAPs 和 Bcl-2 两大家族蛋白参与细胞凋亡的调控, 并且 Bcl-2 家族可作为几种细胞凋亡途径的媒介, 使得这些途径相互关联, 引发细胞凋亡过程中的级联放大效应。当 Bcl-2 家族出现异常表达时, 可引起细胞凋亡调控失常, 导致相关疾病的发生。由于许多疾病的发生发展均与细胞的异常凋亡有关, 故了解细胞凋亡机制, 对过度增殖或过度凋亡的细胞进行干预, 有望对相关疾病进行针对性治疗^[4]。

参 考 文 献

- [1] Rathmell JC, Thompson CB. Pathways of apoptosis in lymphocyte development, homeostasis, and disease [J]. *Cell* 2002, 109(Suppl) : 97-107.
- [2] Strasser A, Jost PJ, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system [J]. *Immunity* 2009, 30 (2) : 180-192.
- [3] Nezhat F, Cohen C, Rahaman J et al. Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and P53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts[J]. *Cancer* 2002, 94(11) : 2935-2940.
- [4] Nasu K, Nishida M, Kawano Y et al. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis [J]. *Reprod Sci*, 2011, 18(3) : 206-218.
- [5] Muñoz-Pinedo C, Guño-Carrión A, Goldstein JC et al. Different mitochondrial intermembrane proteins are released during apoptosis in a manner that is coordinately initiated but can vary in duration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, 103 (31) : 11573-11578.
- [6] Reubold TF, Eschenburg S. A molecular view on signal transduction by the apoptosome[J]. *Cell Signal* 2012, 24(7) : 1420-1425.
- [7] Garcia-Saez AJ. The secrets of the Bcl-2 family [J]. *Cell Death Differ* 2012, 19(11) : 1733-1740.
- [8] Park HH. Structural features of caspase-activating complexes [J]. *Int J Mol Sci* 2012, 13(4) : 4807-4818.
- [9] Norberg E, Örrenius S, Zhivotovsky B. Mitochondrial regulation of cell death: processing of apoptosis-inducing factor (AIF) [J]. *Biochem Biophys Res Commun* 2010, 396(1) : 95-100.
- [10] Jia LT, Chen SY, Yang AG. Cancer gene therapy targeting cellular apoptosis machinery[J]. *Cancer Treat Rev* 2012, 38(7) : 868-876.
- [11] Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives[J]. *Trends Cell Biol* 2001, 11(9) : 372-377.
- [12] Shen HM, Pervaiz S. TNF receptor superfamily-induced cell death: redox-dependent execution[J]. *FASEB J* 2006, 20(10) : 1589-1598.
- [13] Gonzalez F, Ashkenazi A. New insights into apoptosis signaling by Apo2L/TRAIL[J]. *Oncogene* 2010, 29(34) : 4752-4765.
- [14] Muñoz-Pinedo C. Signaling pathways that regulate life and cell death: evolution of apoptosis in the context of self-defense [J]. *Adv Exp Med Biol* 2012, 738 : 124-143.
- [15] Andrade F, Casciola-Rosen LA, Rosen A. Granzyme B-induced cell death[J]. *Acta Haematol* 2004, 111(1/2) : 28-41.
- [16] Logue SE, Cleary P, Saveljeva S et al. New directions in ER stress-induced cell death[J]. *Apoptosis* 2013, 18(5) : 537-546.
- [17] Riedl SJ, Shi Y. Molecular mechanisms of caspase regulation during apoptosis[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004, 5(11) : 897-907.
- [18] Phillipps HR, Hurst PR. XIAP: a potential determinant of ovarian follicular fate[J]. *Reproduction* 2012, 144(2) : 165-176.
- [19] Llambi F, Green DR. Apoptosis and oncogenesis: give and take in the BCL-2 family[J]. *Curr Opin Genet Dev* 2011, 21(1) : 12-20.
- [20] Schafer B, Quispe J, Choudhary V et al. Mitochondrial outer membrane proteins assist Bid in Bax-mediated lipidic pore formation [J]. *Mol Biol Cell* 2009, 20(8) : 2276-2285.
- [21] Fulda S, Vucic D. Targeting IAP proteins for therapeutic intervention in cancer[J]. *Nat Rev Drug Discov* 2012, 11(2) : 109-124.
- [22] Eckelman BP, Salvesen GS, Scott FL. Human inhibitor of apoptosis proteins: why XIAP is the black sheep of the family [J]. *EMBO Rep*, 2006, 7(10) : 988-994.
- [23] Marusawa H, Matsuzawa S, Welsh K et al. HBXIP functions as a cofactor of survivin in apoptosis suppression [J]. *EMBO J* 2003, 22 (11) : 2729-2740.
- [24] Vucic D, Dixit VM, Wertz IE. Ubiquitylation in apoptosis: a post-translational modification at the edge of life and death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011, 12(7) : 439-452.
- [25] Varfolomeev E, Vucic D. Inhibitor of apoptosis proteins: fascinating biology leads to attractive tumor therapeutic targets [J]. *Future Oncol* 2011, 7(5) : 633-648.
- [26] Albamonte MI, Albamonte MS, Stella I et al. The infant and pubertal human ovary: Balbiani's body-associated VASA expression, immunohistochemical detection of apoptosis-related BCL2 and BAX proteins and DNA fragmentation [J]. *Hum Reprod* 2013, 28(3) : 698-706.
- [27] Aitken RJ, Findlay JK, Hutt KJ et al. Apoptosis in the germ line[J]. *Reproduction* 2011, 141(2) : 139-150.
- [28] Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis [J]. *Hum Reprod Update* 2013, 19(4) : 406-418.

(收稿日期 2013-08-08)

[本文编辑 孙东建]