

# 氧化修饰在调控细胞凋亡信号转导中的作用

杨洁 易静 汤雪明\*

(上海第二医科大学细胞生物学教研室, 上海 200025)

**摘要** 氧化修饰是细胞内的活性氧诱导生物大分子发生氧化反应引起的结构及构象改变, 发挥调控信号转导和对应激作出反应的功能。氧化修饰发生在凋亡信号转导中的多个生物大分子, 包括凋亡相关蛋白质的氧化, 如 caspase-9、线粒体通透性转变孔及电压依赖的阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC), 同时也包括膜磷脂的氧化修饰, 如磷脂酰丝氨酸及线粒体特异的心磷脂。氧化修饰作用也涉及凋亡诱导因子、促凋亡的凋亡信号调控激酶 1(apoptosis signal-regulating kinase1, ASK1)信号转导途径及抗凋亡的转录因子 NF- $\kappa$ B 的激活和活性。所以氧化修饰可能是调控凋亡信号转导机制中除磷酸化、泛素化外的另一个新的分子机制。

**关键词** 活性氧; 氧化修饰; 细胞凋亡

## 1 活性氧与氧化修饰

### 1.1 活性氧

活性氧(reactive oxygen species, ROS)是细胞内超氧阴离子自由基、过氧化氢、单线态氧等的总称, 因含有未成对电子, 具有很高的反应活性, 可以氧化细胞中各类大分子物质, 包括蛋白质、脂类及核酸。细胞正常时保留一定数量的活性氧, 但当活性氧的生成超过抗氧化防御的力量时, 活性氧升高。以往人们多注意到活性氧升高造成的不良事件, 如衰老、退行性变、肿瘤发生及化疗副作用等, 但目前研究者们开始审视活性氧在各种信号通路中新的角色。因活性氧是细胞经历长期进化后仍能保留的小分子, 故考察活性氧及活性氧对大分子的氧化修饰, 对于全面理解活性氧对细胞行为的影响具有重要意义。

细胞内维持氧化还原平衡的抗氧化体系包括三类物质, 一类是抗氧化酶如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等, 第二类为小分子物质如维生素 C、尿酸等, 第三类为目前日益受到重视的巯基还原缓冲体系, 主要包括谷胱甘肽(glutathione, GSH)、硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)及谷胱甘肽硫氧还蛋白(glutaredoxin, Grx)等, 它们对清除过多的活性氧, 尤其是维持蛋白质的还原状态至关重要<sup>[1]</sup>。

### 1.2 氧化修饰

氧化修饰并无统一的定义, 通常是指细胞内的活性氧诱导生物大分子的氧化反应引起的结构及构

象改变, 在损伤修复、生存、增殖、凋亡等信号转导过程中发挥重要的调控功能, 其中蛋白质的可逆氧化修饰尤其受到重视, 它不仅作为调节功能的主要方式, 同时也被看作启动细胞稳态调节的“信号”<sup>[2]</sup>。目前越来越多的研究提示这种氧化修饰可能作为一种新的分子机制, 在调控细胞信号转导中成为除磷酸化修饰、糖基化修饰及泛素化修饰外的重要方式。

蛋白质中最易受到氧化修饰的是具有巯基的半胱氨酸残基和甲硫氨酸残基<sup>[3]</sup>, 而半胱氨酸又是细胞中最为保守的氨基酸, 同时细胞中只有半胱氨酸残基的氧化还原反应是可逆的, 即还原态的巯基和氧化态的二硫键的相互转变, 这种转变引起的空间构象变化使蛋白质功能发生可逆的改变, 因此半胱氨酸成为氧化修饰调控蛋白质功能, 介导信号转导的重要位点<sup>[4]</sup>。细胞质中半胱氨酸残基通常处于还原状态, 被氧化后又可利用 Trx、GSH 发生还原。这种半胱氨酸的氧化修饰与酪氨酸、丝氨酸及苏氨酸的磷酸化修饰类似, 可能作为分子开关快速有效地调控信号转导过程, 参与各种细胞生物学行为。

氧化修饰也发生在脂类及脂蛋白。脂类氧化修饰可以是酶促反应, 也可以是非酶促反应, 表现为脂类自由基不断生成的链式反应, 产生脂类自由基

收稿日期: 2004-07-30 接受日期: 2004-12-08

国家自然科学基金资助项目(No.30170475)

\* 通讯作者。Tel: 021-34453260, Fax: 021-34453260, E-mail:

xmtang@shsmu.edu.cn

及脂过氧化自由基。脂类被氧化修饰后可能介导应激信号转导，激发细胞反应，包括诱导抗氧化酶表达及凋亡发生<sup>[5]</sup>，在衰老及相关性疾病中扮演着与蛋白质氧化修饰同等重要的角色，如氧化的低密度脂蛋白(oxLDL)诱导动脉内皮细胞凋亡和泡沫细胞形成以及动脉粥样硬化、氧化应激诱导的帕金森病(Parkinson's disease, PD)等。细胞中容易受到氧化修饰的脂类是含有高浓度氧和不饱和脂肪酸的膜磷脂，在凋亡诱导和执行中发挥重要作用。

## 2 氧化修饰在细胞凋亡中的作用

细胞凋亡自1965年发现后，目前研究方兴未艾，且更加深入和系统，凋亡不再被看作是孤立的事件，而是与生存、增殖、分化相互偶联。活性氧与细胞凋亡及生存、增殖也密切相关，在各种非氧化物和外源性氧化物应激启动的以线粒体为中心的凋亡事件中涉及到活性氧的越来越多，而且伴随出现在抵抗凋亡、促进生存的信号转导中<sup>[6]</sup>。虽然

活性氧作用的具体机制在大多数研究中并未涉及，但也有部分研究发现活性氧及氧化修饰在促进凋亡和抑制生存两种信号转导中的重要作用，其中包括凋亡相关蛋白和磷脂的氧化修饰，也包括抗凋亡转录因子的氧化修饰(图1)。

### 2.1 氧化修饰在凋亡信号转导中的作用

**2.1.1 Caspase-9酶原的氧化与加工激活** Caspase-9是caspase家族在线粒体凋亡途径中最上游的启动酶，通过激活caspase-3实施凋亡。Caspase-9酶原加工激活的前提是二聚体形成，而二聚体形成很可能涉及半胱氨酸残基氧化形成的分子间二硫键。用外源性H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导线粒体内caspase-9酶原的氧化并发现二聚体形成，同时发现caspase-9酶原发生相互剪切和加工；与单独H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>作用相反，加用还原型Trx维持半胱氨酸残基的还原状态，二聚体未能形成，剪切也不再发生，提示线粒体内caspase-9酶原自我加工与半胱氨酸残基的氧化有关<sup>[7]</sup>。同时该

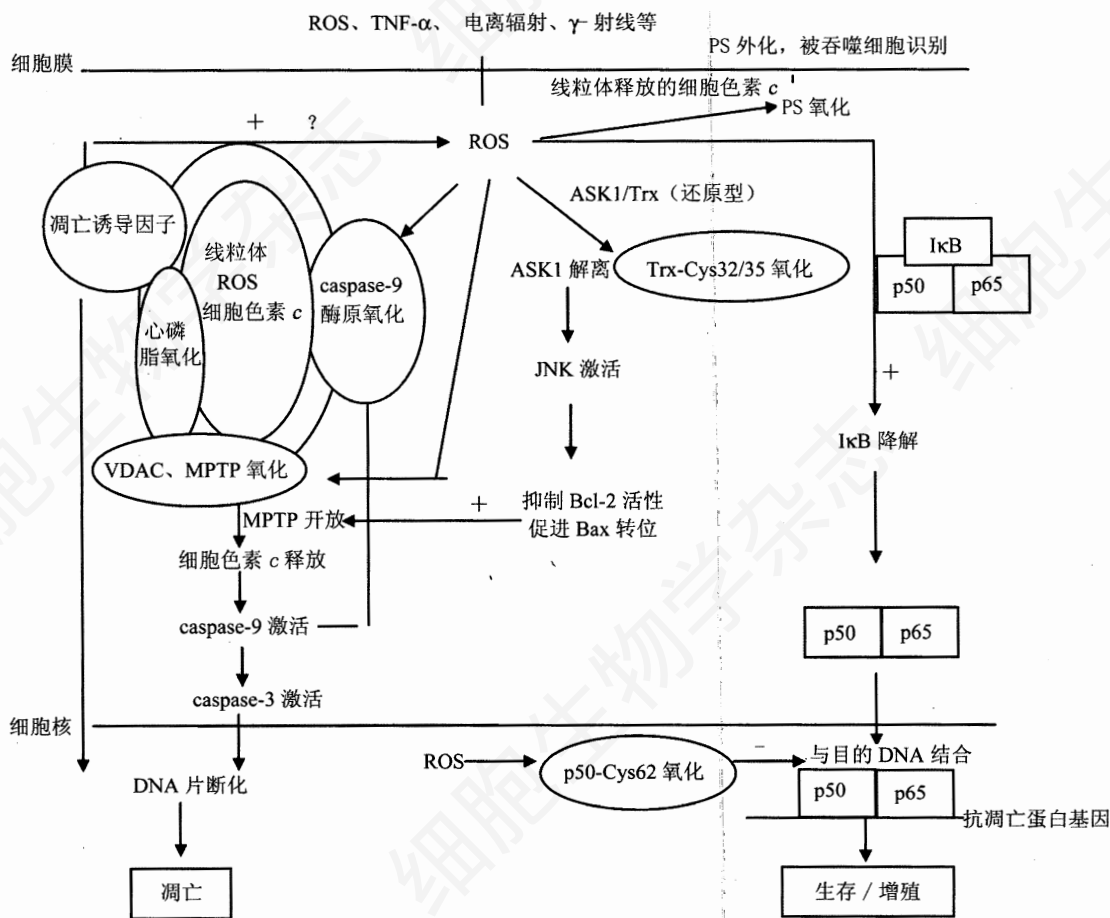


图1 氧化修饰在凋亡信号转导中的作用

→: 信号增强; ⇨: 信号抑制; ○: 发生氧化修饰的分子; ⊙: 具有氧化还原酶活性的分子。

研究还发现在 caspase-9 酶原和剪切片段中存在多种电泳迁移率上呈现细微差别的二聚体形式, 提示可能存在多个不同的氧化半胱氨酸残基相互连接成为二硫键, 参与二聚体的形成。令人感兴趣的是另一个间接证据, 巧妙地构建免疫球蛋白 Fc 段和 caspase-9 酶原融合蛋白, 利用两个 Fc 肽之间自发形成的二硫键(-S-S-)使融合蛋白成为二聚体, 与外源性活性氧氧化形成二硫键的作用类似, 两个 caspase-9 酶原因此而相互靠近, 提供了相互剪切及加工激活的机会<sup>[8]</sup>。Caspase-9 酶原有 13 个半胱氨酸残基, 其中 Cys287 为发挥催化功能最重要的半胱氨酸, 必须保持还原状态才具有酶活性, 故参与 caspase-9 酶原加工激活的氧化半胱氨酸为其他位点的半胱氨酸残基, 尤其应受到关注的是 caspase-9 酶原前域的 2 个保守的半胱氨酸残基 Cys12 和 Cys76。Cys12 位于 caspase 招募结构域(caspase activation recruit domain, CARD), 该结构域与 Apaf-1 的 CARD 结合, 故这种结合可能会受到半胱氨酸残基氧化还原状态的影响, 但目前研究涉及较少。

**2.1.2 线粒体心磷脂的氧化与细胞色素 *c* 释放** 虽然许多研究者将细胞色素 *c* 释放的机制集中在线粒体通透性转变孔(mitochondrion permeability transition pore, MPTP)开放, 或促凋亡的 Bcl-2 家族蛋白 Bax 或 Bak, 但线粒体内膜特异的磷脂——心磷脂(cardiolipin, CL)氧化似乎扮演着更加直接和不可缺少的角色<sup>[9]</sup>。细胞色素 *c* 及细胞色素 *c* 氧化酶均依靠 CL 固定在线粒体内膜上, 当 CL 发生氧化时, 这种固定作用被取消, 细胞色素 *c* 离开线粒体<sup>[10]</sup>。因 CL 含有 4 个不饱和的酮基, 又在位置上距离产生活性氧的呼吸链最近, 而且过氧化物可上调脂氧化酶活性, 故 CL 极易被氧化<sup>[10]</sup>。氧化的 CL 通过  $\text{Ca}^{2+}$  发挥作用, 一方面诱导 MPTP 开放, 另一方面影响磷脂酶活性使氧化的 CL 降解, 从而最终释放细胞色素 *c*。已经发现活性氧升高、CL 氧化、细胞色素 *c* 释放发生在多种应激诱导的凋亡中, 包括 p53<sup>[11,12]</sup>。另外 CL 可能也是促凋亡的 tBid 结合到线粒体的靶点<sup>[13]</sup>或是 Bax 二聚体在线粒体膜上形成孔道的必要条件<sup>[14]</sup>, 矛盾的是这种结合需要 CL 保持非氧化状态。氧化型 CL 利于细胞色素 *c* 释放, 还原型 CL 则结合 tBid 或 Bax, 为什么二者同时发生在凋亡中, 目前仍不清楚。

MPTP 开放是线粒体为中心的凋亡信号转导途径中的重要事件, 虽然机制大多涉及  $\text{Ca}^{2+}$  和 Bcl-2

等, 但 1994 年即有研究者注意到 MPTP 上巯基氧化还原状态所起的作用<sup>[15]</sup>。巯基氧化剂 Diamide、巯基交联剂 AsO [Arsenite anion,  $(-\text{SH})_2 + \text{AsO} \rightarrow -\text{S}-\text{As}-\text{OH}$ ] 均可诱导 MPTP 开放, 而巯基还原剂二硫苏糖醇(dithiothreitol, DTT)、巯基取代物 NEM [*N*-ethylmaleimide,  $(-\text{SH})_2 + \text{NEM} \rightarrow -\text{SH} + -\text{S}-\text{NEM}$ ] 则可抑制 Diamide 和 AsO 对 MPTP 的作用。这些巯基修饰剂均未剧烈影响整个线粒体的跨膜电位, 而只是改变了 MPTP 的门控电位(gating potential), 提示 MPTP 上相互靠近的巯基构成了氧化还原感受器(redox sensor), 即 MPTP 上巯基氧化 $\rightarrow$ 门控电位升高 $\rightarrow$  MPTP 开放, 由此对外界刺激作出反应。这种作用方式类似于神经细胞膜的 NMDA 受体(*N*-methyl-*D*-aspartate receptor)通道开放的调控, 提示氧化修饰可能也参与介导膜通道的开放与关闭。

与细胞色素 *c* 释放有关的还有线粒体外膜的电压依赖的阴离子通道(voltage-dependent anion channel, VDAC)。在无细胞系统应用重组 VDAC 脂质小体内包裹细胞色素 *c*, 用黄嘌呤和黄嘌呤氧化酶产生  $\text{O}_2^-$  作用于该系统, 可引起细胞色素 *c* 的大量释放, 因其他的信号及分子均未涉及, 故推测可能的原因为  $\text{O}_2^-$  对 VDAC 的直接氧化修饰<sup>[16]</sup>。

可以看到, 氧化修饰发生在促进细胞色素 *c* 从线粒体释放的多个相关大分子上, 无论是线粒体内膜上固定细胞色素 *c* 的心磷脂, 还是外膜上的 VDAC 以及 MPTP, 它们的氧化修饰均有助于凋亡发生。

**2.1.3 凋亡诱导因子的双重活性: 氧化还原调控活性和 DNA 结合活性** 凋亡诱导因子(apoptosis-inducing factor, AIF)是线粒体凋亡途径中重要的分子, 凋亡时从线粒体膜间腔释放, 移位到细胞核内后与 DNA 结合, 介导染色质凝集及大片段 DNA 断裂(50 kb)。研究人员发现 AIF 表达下调的神经元出现活性氧升高; 同时 AIF 下调的小脑粒细胞对  $\text{H}_2\text{O}_2$  诱导凋亡作用的敏感性更强, 而转染 AIF 后细胞就能得到保护, 由此推测 AIF 可能同时具有氧化还原酶活性, 发挥自由基捕获剂作用, 而不仅仅是先前认识上的促凋亡分子<sup>[17]</sup>, 即 AIF 可能具有双重功能: 氧化还原酶活性抵抗凋亡, DNA 结合活性利于凋亡。

目前为止, AIF 在线粒体中的功能并不清楚, 研究推测可能是自由基捕获剂或谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)样的功能<sup>[17]</sup>, 但也有研究认为 AIF 只是结构上类似 GPx, 并不具备 GPx 功能<sup>[18]</sup>。矛盾的是, 另一些研究者发现体外 AIF 具

有NAD(P)H氧化酶活性,诱导 $O_2^-$ 产生增多<sup>[19]</sup>,而不是捕获 $O_2^-$ ,故推测AIF也有可能同时具有给出电子和接受电子的能力,可与其他具有氧化还原活性的物质协同作用,参与氧化还原循环(redox cycle)<sup>[20]</sup>。总之,无论AIF促进自由基生成还是捕获自由基,势必都与该分子在凋亡中的氧化修饰密切相关。

有证据表明线粒体内AIF的氧化还原活性和胞核内DNA结合活性可能是相互分离的,剔除FAD基因明显抑制AIF氧化还原功能,却不能阻断AIF的促凋亡作用;NADH、SOD也不能调控AIF诱导凋亡的效应;用巯基反应剂可以抑制线粒体定位信号缺失突变的AIF的促凋亡效应,NADH氧化酶活性却不受影响<sup>[19]</sup>。AIF在细胞中不同的亚细胞分布使其具有不同的功能,即线粒体内或细胞质基质中具有氧化还原酶活性,细胞核内具有结合DNA活性,推测其原因可能与不同细胞器或细胞质基质的氧化还原状态(redox state)“区室化(compartmentalization)”有关。

**2.1.4 磷脂酰丝氨酸的氧化和外化及与细胞色素c的关系** 磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)外化是早期细胞凋亡的标志,启动了凋亡细胞被吞噬细胞识别的过程。PS相较其他膜磷脂如磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)及鞘磷脂更容易被氧化,可能是因膜磷脂分布的不对称性,即氨基磷脂PS位于胞浆面,更靠近内源性ROS,也可能是因只有PS带有负电荷,成为带正电荷的细胞色素c的作用靶点<sup>[21]</sup>。目前PS氧化已被发现广泛存在于多种因素诱导的凋亡中,既包括氧化物,也包括非氧化物,后者如Bcl-2缺失、staurosporin、抗Fas抗体<sup>[22]</sup>。

PS的氧化可能与PS外化有关,研究发现外化的PS通常为氧化的PS。膜脂的分布是由质膜上的两种酶决定的,其中之一是ATP依赖的氨基磷脂转运酶(aminophospholipid translocase, APT),当活性氧升高时,APT活性被活性氧及氧化PS抑制,而且APT也因不能识别氧化PS而导致PS外化<sup>[23]</sup>。

PS究竟如何发生氧化修饰?因PS氧化并不发生在只有氧化物和PS脂质小体的无细胞系统中,提示细胞质中其他成分的参与。最近有研究注意到细胞色素c可能扮演的角色,首先凋亡信号转导过程中细胞色素c从线粒体中释放成为caspase激活复合物中不可缺少的成分,但这种功能并不依赖细胞色素分子中具有氧化还原活性的血红素基团,即血红

素基团可能发挥其他功能;其次因为带正电荷的细胞色素c与带负电荷的PS容易发生静电吸引,可能部分诱导细胞色素c的去折叠和构象上的重排,使细胞色素c上氧化还原有关的基团暴露并接近PS,催化PS氧化<sup>[24]</sup>;第三,在 $H_2O_2$ 处理的PS脂质小体中用低温电子自旋技术发现细胞色素c血红素基团上酪氨酰自由基(tyrosyl radical)的形成,由此揭示了胞浆细胞色素c利用 $H_2O_2$ 催化PS氧化的功能,且催化中心为血红素基团<sup>[22]</sup>。因此细胞色素c在不同的亚细胞区室——线粒体和细胞质基质中,由于氧化还原状态的不同可能发挥不同的功能:传递电子进行能量代谢或催化PS氧化。

**2.1.5 Trx氧化与凋亡信号调控激酶活性** Trx是细胞内重要的抗氧化物,在保守的激活序列Cys-Gly-Pro-Cys中两个巯基被氧化生成分子内二硫键,保证其他蛋白质的还原状态,自身则在Trx还原酶作用下还原。Trx表达在许多原发性肿瘤中,与细胞增殖和凋亡抑制有关,Trx不仅能通过捕获过多的活性氧,还可通过抑制凋亡信号调控激酶(apoptosis signal-regulating kinase, ASK1)活性抑制凋亡<sup>[25]</sup>。

ASK1即MAPKKK5,广泛表达在多种细胞中,通过激活下游MAPK的JNK和p38参与TNF、氧化应激及内质网应激诱导的凋亡<sup>[26]</sup>。在细胞中还原型Trx结合于ASK1的N端,抑制ASK1活性<sup>[27]</sup>,过度表达还原型Trx可看到ASK1的泛素化降解和失活,但当Trx的两个半胱氨酸Cys32/Cys35被氧化形成二硫键时,Trx与ASK1解离,ASK1的苏氨酸残基发生磷酸化而激活,继而激活下游的JNK信号转导通路,通过抑制Bcl-2活性并促进Bax向线粒体的转位发挥促进凋亡的作用,即ASK1-Trx作为分子开关传递氧化应激信号,启动信号级联反应。所以ASK1活性依赖Trx的氧化还原状态的调控是TNF及氧化应激诱导ASK1激活并触发凋亡的机制之一<sup>[26]</sup>。

## 2.2 氧化修饰在抗凋亡信号转导中的作用

**2.2.1 抗凋亡转录因子NF- $\kappa$ B的氧化还原修饰与激活** NF- $\kappa$ B是近年研究最多的转录因子,通常情况下NF- $\kappa$ B在胞浆中与其抑制亚基I $\kappa$ B结合,活性被抑制,当细胞接受外源信号,I $\kappa$ B发生磷酸化并被泛素化降解,NF- $\kappa$ B才能转位入核,结合靶DNA并促进其转录和表达。目前NF- $\kappa$ B在炎症及其他应激中抵抗凋亡、利于生存的角色已被明确<sup>[28,29]</sup>,同时氧化还原调控其激活机制的研究也很深入。

首先, NF- $\kappa$ B 的抑制亚基 I $\kappa$ B 与 NF- $\kappa$ B 解离可能与氧化修饰有关。虽然现在公认活性氧促进 NF- $\kappa$ B 与抑制亚基 I $\kappa$ B 解离的原因主要是通过抑制磷酸酶活性, 从而相对提高蛋白激酶活性, 促进 I $\kappa$ B 磷酸化降解实现的<sup>[29,30]</sup>, 但单独磷酸酶抑制剂冈田软海绵酸(okadaic acid)并不能诱导 NF- $\kappa$ B 核转位, 提示 I $\kappa$ B 解离也依赖自由基引起的氧化反应<sup>[31]</sup>。其次 NF- $\kappa$ B 结合 DNA 的能力与氧化修饰研究很多。NF- $\kappa$ B 的 p50 亚基保持还原状态是 NF- $\kappa$ B 与 DNA 结合的必需条件, 而且主要是由核内 Trx 的半胱氨酸残基识别并还原 p50 亚基的 Cys62 来保证的<sup>[32]</sup>, 当 p50 被氧化, 与目的 DNA 结合的能力下降, 促进基因转录的功能被抑制, 抗凋亡蛋白表达下调, 凋亡发生。

细胞质内倾向于氧化的环境氧化修饰了 I $\kappa$ B, 也促进了 I $\kappa$ B 的磷酸化, 有利于 NF- $\kappa$ B 与 I $\kappa$ B 解离及转位入核, 但细胞核内倾向于氧化的环境则可能氧化 p50 亚基的半胱氨酸, 使 NF- $\kappa$ B 结合 DNA 的能力下降。这种亚细胞区室氧化还原状态的差异和复杂的氧化还原修饰介导了 NF- $\kappa$ B 活性的调控<sup>[33]</sup>。

**2.2.2 p53 的氧化与 DNA 结合能力** p53 抑癌基因是表达在多种组织中的转录因子, 调控多种基因的表达, 包括 DNA 损伤修复、细胞周期、细胞增殖、凋亡及衰老相关的基因。p53 与活性氧有着多层面的关系。首先, 在上游, 很多因素通过产生过多活性氧损伤 DNA 来激活 p53; 第二, p53 包含有与 Zn 结合的半胱氨酸结构, 敏感地感受氧化还原变化<sup>[34]</sup>。p53 与特异 DNA 结合依赖 p53 的还原状态, p53 上保守的 Cys277、Cys275 形成一个与 DNA 大沟结合的环状结构, 当它们被氧化后即失去结合 DNA 的能力; 第三, p53 调控下游基因涉及氧化还原代谢的多种酶, 如 GPx、NAD(P)H 依赖的醌类氧化还原酶(NADPH Quinone oxidoreductase, NQO1), 参与各种氧化还原修饰。

### 3 小结

综上所述, 细胞在氧化应激时由 ROS 引起的蛋白质和脂类氧化修饰是生物大分子调节自身功能并

介导信号转导调控的重要方式。氧化修饰发生在凋亡信号转导的多个事件中, 包括 caspase-9 激活、细胞色素 c 释放、磷脂酰丝氨酸外化、ASK1 激活等, 促进凋亡发生。氧化修饰同时也发生在抗凋亡信号转导中, 包括 NF- $\kappa$ B 的 p50 亚基、p53 蛋白的氧化, 导致它们结合 DNA 和促进抗凋亡蛋白转录的能力降低, 从而失去抗凋亡的作用, 进一步促进凋亡发生。因此生物大分子氧化修饰是调控凋亡信号转导, 促进凋亡发生的重要机制, 很可能是目前除磷酸化、泛素化之外的另一种新的分子机制。

### 参考文献 (References)

- [1] 景亚武等. *细胞生物学杂志*, 2003, **25**: 197
- [2] Haddad JJ. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **316**: 969
- [3] Berlett BS et al. *J Biol Chem*, 1997, **272**: 20313
- [4] Hoshi T et al. *J Physiol*, 2001, **531**: 1
- [5] Girotti AW. *J Lipid Res*, 1998, **39**: 1529
- [6] Martindale JL, et al. *J Cell Physiol*, 2002, **192**: 1
- [7] Katoh I et al. *J Biol Chem*, 2004, **279**: 15515
- [8] Srinivasula SM, et al. *Mol Cell*, 1998, **1**: 949
- [9] Iverson SL et al. *Arch Biochem Biophys*, 2004, **423**: 37
- [10] Shidoji Y et al. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, **264**: 343
- [11] Polyak K et al. *Nature*, 1997, **389**: 300
- [12] Paradies G et al. *Circ Res*, 2004, **94**: 53
- [13] Lutter M et al. *Nat Cell Biol*, 2000, **2**: 754
- [14] Kuwana T et al. *Cell*, 2002, **111**: 331
- [15] Petronilli V et al. *J Biol Chem*, 1994, **269**: 16638
- [16] Madesh M et al. *J Cell Biol*, 2001, **155**: 1003
- [17] Klein JA et al. *Nature*, 2002, **419**: 367
- [18] Mate MJ et al. *Nat Struct Biol*, 2002, **9**: 442
- [19] Miramar MD et al. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 16391
- [20] Lipton SA et al. *Cell*, 2002, **111**: 147
- [21] Yang J et al. *Science*, 1997, **275**: 1129
- [22] Jiang J et al. *Free Radic Biol Med*, 2003, **35**: 814
- [23] Tyurina YY et al. *Toxicology*, 2000, **148**: 93
- [24] Pinheiro TJ et al. *Biochemistry*, 1997, **36**: 13122
- [25] Ueda S et al. *Antioxid Redox Signal*, 2002, **4**: 405
- [26] Takeda K et al. *Cell Struct Funct*, 2003, **28**: 23
- [27] Saitoh M et al. *EMBO J*, 1998, **17**: 2596
- [28] Karin M et al. *Nat Immunol*, 2002, **3**: 221
- [29] Michiels C et al. *Free Radic Biol Med*, 2002, **33**: 1231
- [30] Yi J et al. *Cancer Res*, 2004, **64**: 108
- [31] Haddad JJ. *Respir Res*, 2002, **3**: 26
- [32] Nishi T et al. *J Biol Chem*, 2002, **277**: 44548
- [33] Jing YW et al. *Acta Biochim Biophys Sin(Shanghai)*, 2004, **36**: 235
- [34] Meplan C et al. *Biochem Pharmacol*, 2000, **59**: 25

## Oxidative Modification in Regulation of Apoptotic Signaling

Jie Yang, Jing Yi, Xue-Ming Tang\*

(Department of Cell Biology, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China)

**Abstract** Oxidative modification mainly refers to the structure and conformation alteration of macromolecules resulting from oxidative reaction induced by reactive oxygen species, which serves as a regulatory mechanism in cell signaling and responding to diverse stresses. Oxidative modifications occur in various macromolecules related of apoptosis signaling. Some proteins including caspase-9, mitochondria permeability transition pore and voltage-dependent anion channel, promote apoptosis once they are oxidized. Simultaneously, oxidation of phospholipids such as cardiolipin and phosphatidylserine also participate in apoptosis. In addition, oxidative modification function on the activation of apoptosis-inducing factor (AIF), on the regulation of apoptosis signal-regulating kinase 1(ASK1) signaling pathway and on the activation and activity of anti-apoptosis transcription factor NF- $\kappa$ B. Taken together, oxidative modification appears to be a pivotal modulating fashion and novel molecular mechanism in addition to phosphorylation and ubiquitination in regulation of apoptotic signaling.

**Key words** reactive oxygen species; oxidative modification; apoptosis

---

Received: July 30, 2004 Accepted: December 8, 2004

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30170475)

\*Corresponding author. Tel: 86-21-34453260, Fax: 86-21-34453260, E-mail: xmtang@shsmu.edu.cn