

# CED-9 及其在细胞凋亡中的调控机制

邵宏宏 郑科 王闻哲 伊力哈木 朱睦元\*

(浙江大学生命科学学院, 杭州 310012)

**摘要** 细胞凋亡与生物体发育、疾病等息息相关, 已成为近年来生命科学领域的研究热点之一。线虫作为一种模式生物是动物细胞凋亡研究的极好材料。CED-9 是 Bcl-2 抗凋亡蛋白家族中的成员, 是调控线虫细胞凋亡的关键蛋白质。与 Bcl-2 家族中的其他抗凋亡蛋白相比, 它具有自身独特的结构特点。通过与促凋亡蛋白 CED-4 结合, 对 CED-4 在细胞内的定位产生影响, 从而改变下游的 CED-3 的活性, 最终调控细胞凋亡。同时, CED-9 自身的活性受到另一种促凋亡蛋白 EGL-1 的调控, EGL-1 诱导 CED-9 的构象发生变化, 两者形成稳定的复合物, 同时 CED-4 从 CED-9 上脱离并释放到细胞质中, 进而激活 CED-3, 使细胞发生凋亡。目前, 从线虫中克隆出来的 *ced-9* 基因转入其他生物比如动物细胞、高等植物和酵母中进行研究。在论述 CED-9 的独特结构的基础上, 进一步阐述了 CED-9 对 CED-4 在细胞内定位的影响, 与 EGL-1、CED-4 相互作用机制, 以及近年来它在高等植物和酵母中的研究进展。

**关键词** 凋亡; 线虫 CED-9; 作用机制

1972 年, Kerr 等<sup>[1]</sup>提出一种保守的内源性细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD)的存在, 称之为凋亡(apoptosis)。20 世纪 80 年代中期, Ellis 等<sup>[2]</sup>用突变技术在线虫(*Caenorhabditis elegans*, CE)体内开始全面验证这种细胞死亡机制的存在, 成为生物学发展的一个里程碑。他们在线虫中先后发现了控制细胞死亡的关键基因 *ced-3*、*ced-4* 及 *ced-9*, 并描述了这些基因在细胞死亡过程中相互作用机制, 并且证实了人体细胞内也存在相应的基因。细胞凋亡机制在线虫和哺乳动物之间是非常保守的<sup>[3]</sup>, 线虫中与凋亡相关的大多数基因在哺乳动物中都有其同源基因<sup>[4,5]</sup>。因此, 通过对相对简单的线虫凋亡的研究, 使人类能更快在人体的发育缺陷、自身免疫疾病及癌症等临床治疗上取得巨大突破。

线虫在发育过程中, 共产生 1090 个细胞, 其中 131 个细胞发生 PCD, 并被周围的细胞吞噬<sup>[6]</sup>。一个正常的细胞从发生凋亡到最后消失, 先后共经历 4 个阶段, 即 PCD 的启动(decision to die)、凋亡执行过程(killing)、吞噬(engulfment)及降解(degradation) (图 1)。在不同的阶段均有相应的基因起作用, 因此根据不同的功能可将线虫 PCD 的 15 个基因分成 4 组: 第一组包括 *ces-1*、*ces-2* 及 *tra-1* 基因, 作用于凋亡的最起始阶段, 分别编码不同的转录因子, 调控 *egl-1* 的活性, 特异性的决定不同细胞的死亡或

存活<sup>[7-9]</sup>; 第二组包含 *ced-3*、*ced-4*、*ced-9* 和 *egl-1* 基因, 作用于凋亡的核心途径, 在凋亡过程中具有最重要的意义; 第三组包括 *ced-1*、*ced-2*、*ced-5*、*ced-6*、*ced-7*、*ced-10* 和 *ced-12* 基因, 它们与发生 PCD 的死亡细胞被吞噬有关, 但与细胞死亡本身无关<sup>[10]</sup>; 第四组中只含有 *nuc-1* 基因, 编码一种类似于 DNase II 的核酸酶(DNase II-like nuclease), 降解死亡细胞中的核酸。如果 *nuc-1* 发生突变, 则 DNA 裂解受阻, 但不能抑制细胞死亡<sup>[11]</sup>。另外还有 2 个基因分别是 *ced-11* 和 *ced-8*, 前者与发生凋亡的细胞形态改变有关, 后者可能在杀死细胞过程中起作用<sup>[12,13]</sup>。在 *ced-3* 基因不存在的情况下, *icd-1* 基因可作用于 *ced-4* 基因的下游抑制细胞凋亡。而处于线虫凋亡核心途径中的 *ced-9*, 作为凋亡研究模式生物线虫中关键的抗凋亡基因, 且与哺乳动物中的抗凋亡基因 *bcl-2* 同源, 其重要性不言而喻。因此, 本文重点介绍 *ced-9* 基因的特点及其蛋白质结构特征, *ced-9* 基因调控细胞凋亡的分子机制, 并进一步探讨其在高等植物及酵母中的研究进展和重要意义。

收稿日期: 2005-04-29 接受日期: 2005-07-06

国家自然科学基金(No.39770420, No.30100115)和浙江省自然科学基金(No.300255)资助项目

\* 通讯作者。Tel: 0571-88273325, E-mail: myzhu@zju.edu.cn

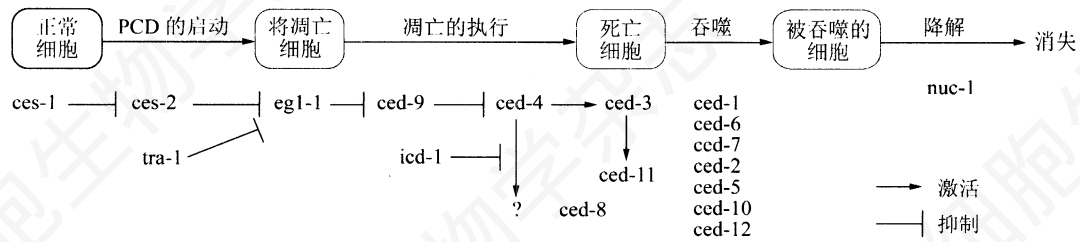


图1 线虫PCD分子遗传学途径<sup>[7-13]</sup>

先后经历4个阶段，即PCD的启动、凋亡的执行、吞噬和降解。在相对应的位置有18个基因分别在不同的阶段起作用。

## 1 Ced-9的功能及蛋白质结构

1992年，Hengartner等<sup>[14]</sup>在线虫中发现一种新的突变体*n1950*能够抑制PCD，并将其基因定位于第三条染色体右臂靠近突变体*unc69* (*e587*)右侧约0.05图距单位的位置，他们将这个新的基因命名为*ced-9* (*ced cell death abnormal*)。 *ced-9(gf)*突变体能够抑制线虫正常发育过程中几乎所有细胞凋亡，相反当*ced-9*失活时，会导致本应存活下来的细胞发生凋亡。并且*ced-9*可以调控*ced-3*和*ced-4*基因的活性。因此它在调控线虫细胞凋亡起着关键作用。1994年，Hengartner等<sup>[4]</sup>在*lin-12*和*tra-1*之间克隆到*ced-9*基因，它和其上游的一种编码与呼吸链相关线粒体蛋白的*cyt-1*基因同属于一个多顺反子基因座，并具有相同的启动子。*Ced-9*基因具有843个碱基对，编码含280个氨基酸的蛋白质，大小为32kDa。与人类原癌基因*bcl-2*具有23%一致性，且C末端具有相同的疏水区域。*Bcl-2*在线虫中的表达也可抑制*ced-9(lf)*突变体的细胞死亡。因此，*ced-9*是抗凋亡基因*bcl-2*的同源基因，同属于*Bcl-2*家族。

*CED-9*是线虫中作为*Bcl-2*家族成员中唯一一个含多个不同结构域(BH1、BH2、BH3、BH4)的蛋白质，其N端(1~67)为非保守区域，包括两个*CED-3*的切割位点，类似于*P35*的作用机制<sup>[15]</sup>，且这部分较易在蛋白质纯化过程中降解，*CED-9*的C端(252~280)为一疏水性跨膜结构域，使*CED-9*能够定位于膜上。*CED-9*由7个 $\alpha$ 螺旋组成，位于中心的是疏水的 $\alpha_5$ 螺旋，周围有6个螺旋及一些表面的环结构<sup>[16]</sup>。*CED-9*与*Bcl-X<sub>L</sub>*、*Bcl-W*具有一致的拓扑结构(图2)。BH4区域(位于79~97)形成了 $\alpha_1$ 和 $\alpha_1$ - $\alpha_2$ 环中的一部分。BH3区域(位于112~127)构成大部分的 $\alpha_2$ ，BH1区域(位于149~179)形成 $\alpha_4$ ， $\alpha_4$ - $\alpha_5$ 环，以及 $\alpha_5$ 的第一部分，BH2区域(位于213~228)组成 $\alpha_6$ 和 $\alpha_7$ 。与*Bcl-2*和*Bcl-X<sub>L</sub>*相比，

*CED-9*的 $\alpha_1$ - $\alpha_2$ 环较短。与其他*Bcl-2*相似的蛋白质相比，*CED-9*最显著的不同之处在于C端的构象及BH3结合区域的形状。*CED-9*的C末端跨膜区域分子较长，而且，*CED-9*的BH3结合区域与*Bcl-2*、*Bcl-X<sub>L</sub>*、*BAX*和*Bcl-W*有着明显的区别<sup>[17]</sup>。后者BH3结合的楔形凹槽由 $\alpha_3$ -loop- $\alpha_4$ 形成，而在*CED-9*相应部位由于 $\alpha_3$ 螺旋和 $\alpha_4$ 螺旋的结合，这种凹槽却未出现。*CED-9*这些特定的结构为其与*CED-4*和*EGL-1*的相互作用打下了基础。

## 2 CED-9在线虫PCD核心途径中的调控机制

### 2.1 线虫细胞程序性死亡的核心途径

线虫细胞在调控细胞程序性死亡中，其核心途径中包含*ced-3*、*ced-4*、*ced-9*及*egl-1*等基因。它们之间的协调作用使线虫能够正常的生长发育。促凋亡蛋白*EGL-1*与*CED-9*结合，使*CED-4/CED-9*复合体发生分离，继而*CED-4*激活其下游的*CED-3*，使细胞死亡<sup>[18-20]</sup>(图3)。

### 2.2 CED-9与其上游促凋亡蛋白EGL-1的相互作用机制

*egl-1* (*egg-laying defective-1*)是最迟在线虫中发现的细胞凋亡调控基因，它编码一种促凋亡蛋白，属于*Bcl-2*家族促凋亡蛋白成员，与哺乳动物的*Bad*、*Bik/Nbk*和*Hrk/Dp5*具高度同源性，通过与*ced-9*基因结合调控其活性<sup>[21]</sup>。它只具有*Bcl-2*同源结构域(BH1~BH4)中的BH3结构域，包含9个对促凋亡起关键作用的氨基酸，是*C. elegans* 4个控制凋亡蛋白中唯一一个只具有单个结构域的蛋白质<sup>[22]</sup>。

*CED-9*表面上的68~237位是与*EGL-1*结合所必须的最小结构核心。由于*EGL-1*片断(48~72位)和*CED-9* (68~251)的结合物的稳定性与完整的*EGL-1/CED-9*的复合物几乎一致，并且同野生型*EGL-1*一样，其C端(45~87)片段能完全将*CED-4*从它与*CED-*

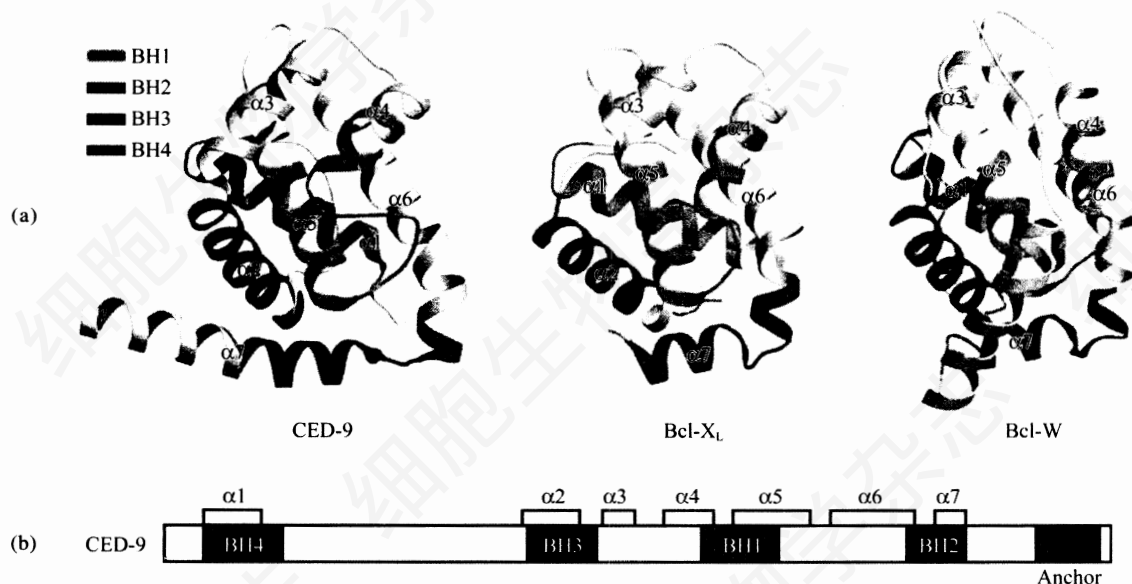


图2 CED-9 与 BCL-X<sub>L</sub>, BCL-W 的分子拓扑结构<sup>[16]</sup>

(a)CED-9 与 Bcl-X<sub>L</sub>, Bcl-W 具有一致的拓扑结构, 但 C 端较长, 且无 BH3 结合的楔形凹槽。 (b)CED-9 的 4 个结构域。

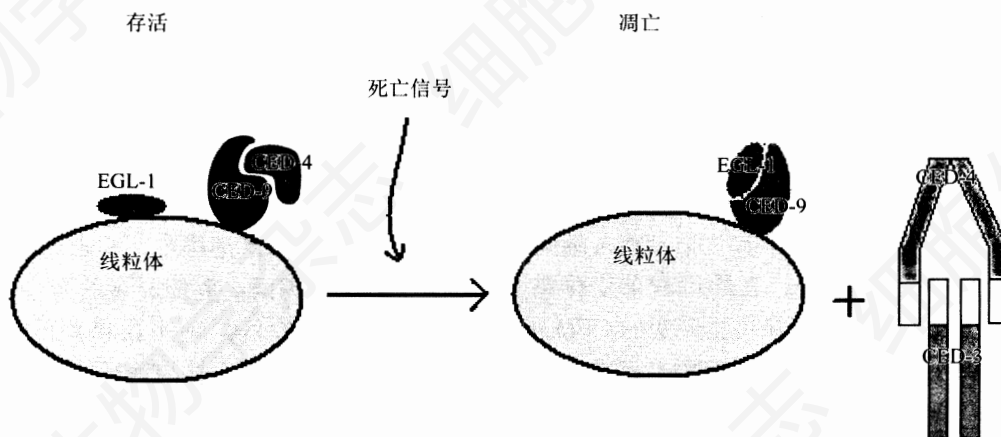


图3 CED-9 在 PCD 核心途径中的调控机制模式图<sup>[16-18]</sup>

9 复合体上置换下来, 因此表明 EGL-1 的 N 末端和 C 末端在与 CED-9 结合中不起作用。EGL-1/CED-9 复合体为一紧密的球体, EGL-1 C 端的 27 个氨基酸片断(47~73)形成单个的两性  $\alpha$  螺旋, 被 CED-9 的  $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$  和  $\alpha 7$  包裹在一个延伸的疏水面裂缝中。EGL-1 和 CED-9 两者结合的驱动力主要是范德华力。除此之外, 两者之间还可形成稳定的氢键<sup>[16]</sup>。与单独的 CED-9 相比, 与 EGL-1 结合的 CED-9 的蛋白质结构发生了巨大的变化, 与哺乳动物中含 Bcl-X<sub>L</sub> 的复合体不同, 在这些复合体中如 Bak-BH3/Bcl-X<sub>L</sub> 一般都是  $\alpha 3$  螺旋的位置发生变化<sup>[23]</sup>, 而在 EGL-1/CED-9 复合体中,  $\alpha 3$  螺旋的位置在

EGL-1 结合前后几乎没有发生变化, 而  $\alpha 4$  螺旋却发生了 8~12 Å 距离的位移, 因此产生的疏水性结合表面也相对变得更宽大。以往的研究认为, Bcl-2 家族成员中, 促凋亡蛋白一般通过 BH3 结构域与抗凋亡蛋白的 BH3 部位结合进而相互作用<sup>[24]</sup>, 而 EGL-1 BH3 多肽链的稳定性不如完整的 EGL-1 与 CED-9 形成的复合体。实际上, EGL-1 的 BH3 结构域上的位点(Leu58-Asp66)对于结合只起到一半的作用而且只形成 1/3 的 EGL-1 螺旋。EGL-1 与 CED-9 的结合区域不仅仅局限在 CED-9 的 BH3 区域, 而至少延伸至 BH4 的部分区域<sup>[17]</sup>。

EGL-1 上与 CED-9 结合的关键位点在两个相近

的线虫类型(*C. elegance* 和 *C. briggsae*)间是高度保守的。EGL-1/CED-9 结合界面上位点的错义突变削弱了 EGL-1 置换 CED-4 的功能进而削弱了 EGL-1 诱导凋亡的能力。ced-9 基因突变体(n1950)由于影响了 ced-9 基因的编码区, 高度保守的 BH1 区域 169 位上的谷氨酸脂被氨基酸代替, 从而影响了 EGL-1 和 CED-9 的结合, 因此, 这种突变体可抑制线虫发育过程中大多数体细胞的死亡<sup>[4]</sup>。EGL-1 的表达水平受 CED-9 的调控。在 HEK293T 细胞中, 如果缺少 CED-9, EGL-1 的表达水平就非常低, 几乎检测不到, 且 EGL-1 mRNA 也不翻译, 因此 CED-9 可促进 egl-1 mRNA 的翻译表达及 EGL-1 多肽链的稳定性, 使其得以逐渐积累。因此, CED-9 和 EGL-1 间的相互作用对 EGL-1 的合成和稳定性起着关键的作用<sup>[25]</sup>。

### 2.3 CED-9 与其下游的 CED-4 的相互作用机制

CED-4 作用于 CED-9 的下游, 是一种含核酸结合结构域 p-loop 和 CARD (amino-terminal caspase recruitment domain) 区域的分子。CED-9 可与 CED-4 结合并影响 CED-4 在细胞中的定位, 对凋亡进行调控。在 CED-9 上有两个不同的表面区域分别与 CED-4 和 EGL-1 结合。Wu 等<sup>[26]</sup>在酵母双杂交体系中用 GAL4-CED-4S 做诱饵从线虫的 cDNA 文库中得到 4 种与 CED-4 结合的 cDNA, 其中有一个 cDNA 编码整个 CED-9 的编码区。另外, 在酵母双杂交体系中, CED-4 能和野生型及功能获得型突变的 CED-9 结合, 但不能和两个功能缺失型的 CED-9 结合。说明 CED-9 抗凋亡活性与 CED-4 的结合紧密相关。在酵母和哺乳动物细胞中 CED-9 的 C 端疏水区域既能将自身定位到膜上, 同时将 CED-4 定位到线粒体上。通过将 CED-4 的重新定位, 减少 CED-4 与凋亡通路下游的 CED-3 的结合, 抑制细胞凋亡。当诱导细胞凋亡发生后, CED-4 在细胞核膜上重新分布, CED-9 通过阻碍 CED-4 位置的转移可抑制凋亡的发生<sup>[27]</sup>。

研究表明, 3 个 CED-9 突变体(F146N, N158A/A159G/Q160A, R211E/N212G)与 CED-4 的结合能力明显减弱。虽然这 3 个突变位点在基础序列中所处的位置较远, 但是却处在 CED-9 结构同一个表面小块, 是与 CED-4 结合的重要表面模块。CED-4 与 CED-9 上和 EGL-1 结合区域相邻的表面区域结合, 使 CED-4 随着 CED-9 转移到线粒体膜的外侧。当程序性细胞死亡启动时, 细胞表达 EGL-1 并与

CED-9 表面的疏水区域结合, 而这个疏水区域在单独的 CED-9 结构中是不存在的, 只有在与 EGL-1 结合后, CED-9 的  $\alpha 4$  螺旋位置发生了 8~12 Å 距离的位移, 环的位置随之改变, 从而使 CED-9 的结构出现了变化。而这个环所包含的 158~160 位正是 CED-9 与 CED-4 相结合的重要部位。因此, EGL-1 结合到 CED-9 不可避免的诱导了  $\alpha 4$  位置变化, 从而使环发生很大变化, 失去 CED-4 和 CED-9 的结合稳定性, CED-4 从复合体上释放出来与 CED-3 的前体分子结合, 然后再与另一 CED-4 分子结合形成 CED-4 寡聚体, 促进 CED-3 分子局部浓聚并启动其自身活化, 生成具有活性的天冬氨酸蛋白质水解酶<sup>[28]</sup>。

## 3 CED-9在高等植物和酵母中的研究进展

### 3.1 植物细胞程序性死亡

植物中的细胞程序性死亡是一个有序的自控过程, 它对植物的生长、发育、组织形成以及衰老的调控起着必不可少的作用。另外外界的一些化学、生物及环境的胁迫(如紫外线、盐度、病毒、低温等)都可诱导植物发生程序性细胞死亡。在细胞形态和生理生化反应上呈现出与动物细胞凋亡相类似的特征, 比如细胞皱缩, 染色质凝集和 DNA 片段化<sup>[29]</sup>。1998 年, Hisahara 等<sup>[30]</sup>将 ced-9 转入果蝇(*Drosophila*) SL2 细胞中, 其表达产物与 Bcl-2 在细胞中的定位相同, 并能显著的减少 ced-3 基因诱导的细胞死亡数目。说明在果蝇的 SL2 细胞中, Bcl-2 家族中的抗凋亡基因包括 ced-9 基因的作用是保守的。然而, 至今仍没有直接从植物或酵母中克隆到属于 Bcl-2 家族的抗凋亡基因。因此将 ced-9 基因转入植物及酵母中, 对于比较和探讨动植物中的凋亡机制及进化关系, 改善经济作物的实际生产价值都具有重要的意义。

### 3.2 Ced-9 基因在植物中的作用

Ced-9 基因能提高植物抗逆境能力。Mitsuhara 等<sup>[31]</sup>将 ced-9 基因转入烟草中, 与野生型相比, 过量表达 CED-9 的转基因烟草植株对 UV-B、百草枯(paraquat, 接触性除草剂)的抗性明显提高。被 TMV 感染的转基因烟草能够抑制病毒引起超敏反应(hypersensitive response, HR), 从而抑制病毒在植物中的进一步扩散。另外, 转基因烟草具有对一些坏死营养型真菌和滤过性病毒的抗性<sup>[32]</sup>。与野生型烟草相比, ced-9 转基因烟草种子能在 0.2 mol/L NaCl 或者 10 °C 条件下萌发, 并且与 CED-9 表达量

相关。分别将生长 1 个月后的野生型和转基因烟草小苗移到含不同浓度的盐溶液中, 转基因烟草小苗对盐的抗性较强。ced-9 基因能提高切割烟草叶片和根部的再生能力<sup>[33]</sup>。我们的研究也表明转 ced-9 基因的烟草具有较高的耐酸铝性(未发表资料)。除烟草外, ced-9 转基因西红柿能抑制 CMV/D satRNA (cucumber mosaic virus D satellite RNA)低温诱导下的程序性细胞死亡, 提高西红柿的存活率, 并与其表达量成正比<sup>[34]</sup>。

Ced-9 基因对植物的生长发育也有一定的影响。与非转基因植物相比, 转 ced-9 基因烟草和西红柿植株较矮小, 果实较少或者几乎不结果实。由于转基因烟草个体抑制或推迟了 TMV 诱导的 HR 反应, 使病原体迅速扩散<sup>[33,34]</sup>。

### 3.3 Ced-9 基因在植物中的作用机制

由于植物细胞与动物细胞在结构上存在三大差别, 即细胞壁、液泡和叶绿体。且未在植物中发现与 ced-3、ced-4、ced-9 等同源的基因, 因此目前还不明确植物中的细胞凋亡机制。根据研究结果, 推测可能存在以下三种途径: (1)维持细胞器的完整性。在动物和酵母中, Bcl-2、Bcl-X<sub>L</sub> 等位于线粒体外膜上, 通过维持正常的膜电位抑制促凋亡因子如细胞色素 c 的释放, 从而抑制凋亡。因为实验表明在 Bcl-X<sub>L</sub> 转基因烟草叶片中, Bcl-X<sub>L</sub> 在线粒体上的含量最高, 细胞核次之, 而在质体、微粒体中的含量最低。在高盐胁迫下, 转基因烟草能维持较正常的膜电位, 从而保证线粒体正常的功能。(2)保持离子平衡。高盐可引起植物离子失衡诱导植物细胞凋亡。线粒体产生的 ATP 有助于维持液泡膜和质膜上 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> 离子泵(antiporter)的活性, 使细胞维持正常的离子平衡。研究表明, 对盐较敏感的酵母突变体(cnb1  $\Delta$ )和拟南芥突变体(sos1)在盐胁迫下出现明显的凋亡特征, 与 ced-9 基因同源的 bcl-2 基因可提高这些突变体对高盐的抗性<sup>[35]</sup>。(3)叶绿体光修复途径。哺乳动物的抗凋亡基因转到烟草后, 可定位于叶绿体上, 因此, 凋亡不一定完全通过线粒体途径, 可能存在叶绿体途径, 作用可能与光修复途径有关<sup>[36]</sup>。

### 3.4 Ced-9 基因在酵母中的研究进展

目前, CED-9 在酵母中的研究尚少。CED-4 可诱导裂殖酵母(*Schizosaccharomyces pombe*)染色质凝集及死亡, CED-9 可通过直接与 CED-4 的物理作用, 从而抑制酵母的死亡<sup>[37]</sup>。野生型的酿酒酵母

(*Saccharomyces cerevisiae*)在一些产生活性氧基因(ROS)的因素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、甲萘醌或者热激)的诱导下会发生死亡, 并且呈现出凋亡特征。而表达抗凋亡基因 ced-9 的酵母对这些因素具有明显的抗性, 细胞不出现与凋亡相关的特征。如在 50 °C 的致死温度下, 含 CED-9 的酵母仍能够存活, ROS 水平比野生型的酵母高<sup>[38]</sup>。因此, CED-9 可能通过 ROS 途径提高酵母的抗氧化能力, 从而抑制酵母的凋亡。我们的研究表明, 将 ced-9 等凋亡相关基因转入到酵母细胞后, 能改变其细胞的 ROS 水平, 并表现出不同的抗氧化能力和耐酸铝胁迫能力(未发表资料)。

## 4 小结

虽然在不同的生物中都存在着 ced-9 的同源基因, 如哺乳动物中其同源基因为 bcl-2, 果蝇中为 rpr。线虫是较低等的生物, ced-9 基因在线虫中作用机制和信号通路也较简单, 研究已比较清楚。将 ced-9 基因转入不同的生物中, 能够更好的研究 ced-9 基因的功能, 有助于其他生物中的细胞凋亡途径的研究, 进而从凋亡的角度比较生物之间的进化关系。将 CED-9 转入高等植物中, 特别是一些经济作物, 研究其功能以及作用机制, 具有重要的理论意义和应用价值。

## 参考文献 (References)

- [1] Kerr JF *et al.* *Br J Cancer*, 1972, **26**: 239
- [2] Ellis HM *et al.* *Cell*, 1986, **44**: 817
- [3] Vaux DL *et al.* *Science* 1992, **258**: 1955
- [4] Hengartner MO *et al.* *Cell*, 1994, **76**: 665
- [5] Yuan J *et al.* *Cell*, 1993, **75**: 641
- [6] Brenner S. *Genetics*, 1974, **77**: 71
- [7] Metzstein MM *et al.* *Nature*, 1996, **382**: 545
- [8] Thellmann M *et al.* *Development*, 2003, **130**: 4057
- [9] Conradt B *et al.* *Cell*, 1999, **98**: 317
- [10] Reddien PW *et al.* *Ann Rev Cell Dev Biol*, 2004, **20**: 193
- [11] Wu YC *et al.* *Genes Dev*, 2000, **14**: 536
- [12] Stanfield GM *et al.* *Mol Cell*, 2000, **5**: 423
- [13] Syntichaki P *et al.* *Physiol Rev*, 2004, **84**: 1097
- [14] Hengartner MO *et al.* *Nature*, 1992, **356**: 494
- [15] Xue D *et al.* *Nature*, 1997, **390**: 305
- [16] Yan N *et al.* *Mol Cell*, 2004, **15**: 999
- [17] Woo JS *et al.* *Cell Death Differ*, 2003, **10**: 1310
- [18] del Peso L *et al.* *J Biol Chem*, 2000, **275**: 27205
- [19] Chinnaiyan AM *et al.* *Science*, 1997, **275**: 1122
- [20] del Peso L *et al.* *J Biol Chem*, 1998, **273**: 33495
- [21] Conradt B *et al.* *Cell*, 1998, **93**: 519
- [22] Lavoie JN *et al.* *J Cell Biol*, 1998, **140**: 637

- [23] Sattler M *et al. Science*, 1997, **275**: 983  
[24] Bouillet P *et al. J Cell Sci*, 2002, **115**: 1567  
[25] Wu D *et al. J Biol Chem*, 1997, **272**: 21449  
[26] Wu D *et al. Science*, 1997, **275**: 1126  
[27] Chen F *et al. Science*, 2000, **287**: 1485  
[28] Yang X *et al. Science*, 1998, **281**: 1355  
[29] Lam E *et al. Nature*, 2001, **411**: 848  
[30] Hisahara S *et al. J Cell Sci*, 1998, **111**: 667  
[31] Mitsuhara I *et al. Curr Biol*, 1999, **9**: 775  
[32] Dickman MB *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**: 6957  
[33] Qiao J *et al. Plant Cell Physiol*, 2002, **43**: 992  
[34] Xu P MJ *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101**: 15805  
[35] Huh GH *et al. Plant J*, 2002, **29**: 649  
[36] Chen S *et al. J Exp Bot*, 2004, **55**: 2617  
[37] James C *et al. Curr Biol*, 1997, **7**: 246  
[38] Chen SR *et al. Free Radic Biol Med*, 2003, **34**: 1315

## CED-9 and Its Regulation Mechanism in Programmed Cell Death

Hong-Hong Shao, Ke Zheng, Wen-Zhe Wang, Ilham Ahmat, Mu-Yuan Zhu\*

(College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

**Abstract** Programmed cell death is an essential process for development and homeostasis in both animal and plant. In the nematode *C. elegans*, CED-9, an anti-apoptosis member of the Bcl-2 family, plays critical roles in the induction and execution of the death pathway. Expression of CED-9 targets CED-4 from the cytosol to intracellular membranes, releasing CED-3 caspase to suppress apoptosis. The binding of EGL-1 to CED-9 induces a drastic rearrangement of the structure of CED-9, and thus destabilizes the CED-4/CED-9 complex, leading to cell death. This review introduces the unique structure characteristic and working model of CED-9, and discusses its function and possible mechanism in transgene plants and yeast.

**Key words** apoptosis; CED-9; mechanism

Received: April 29, 2005 Accepted: July 6, 2005

This work was supported by the National Natural Sciences Foundation of China (No.39770420, No.300255), the Natural Science Foundation of Zhejiang Province (No.300255)

\*Corresponding author. Tel: 86-571-88273325, E-mail: myzhu@zju.edu.cn