

冷诱导细胞凋亡及其调控机制

叶 岚 郑 科 傅 宇 万白羽 童微星¹ 胡献明² 朱睦元*

(浙江大学生命科学学院, 杭州 310012; ¹浙江大学宁波理工学院, 宁波 315100; ²衢州职业技术学院, 衢州 324000)

摘要 冷和细胞凋亡有着密切的关系, 冷诱导细胞凋亡的研究已经成为器官移植医学领域里的热点。冷诱导细胞凋亡的信号转导过程错综复杂, 细胞内活性氧自由基、Ca²⁺、Fe²⁺以及冷相关基因都介导或调控冷引起的细胞凋亡。结合有关冷和细胞凋亡方面的研究进展, 综述了与冷引起的细胞凋亡相关的信号转导过程和相关基因的调控机制。

关键词 冷; 细胞凋亡; 活性氧; 调控; 信号转导

冷藏已经被广泛地用于工业、医药、食品科学以及其他的科学用途上, 比如菌种保存、器官移植等。因为冷藏能够有效地降低细胞的新陈代谢率和生物酶的活性, 所以广泛地被认为是运输和保存动植物组织和细胞的一种重要的原则和方法。在临床医学中, 从脑死亡的捐赠者中取得的器官在移植前往往被冷藏于 0~4 °C 的溶液中, 用来降低运输过程中的能量消耗和损伤^[1]。虽然冷有比较突出的优点, 但是它同样能够导致细胞膜脂过氧化, 细胞水肿, 细胞膜弹性、通透性以及细胞内各种细胞器形态发生改变, 从而引起细胞的坏死或凋亡^[2-4]。研究表明, 冷能引起肝实质细胞、肝内皮细胞和肾近小管细胞发生凋亡, 从而导致临床上器官移植的失败^[2,4]。凋亡是机体为了维持自身平衡和发展而有序地消除自身损伤或者无用的细胞, 它是生物体在自身发育过程中或者外界因子刺激条件下而采取的一种自我防御机制^[5]。本文主要介绍冷引起细胞损伤的主要特征, 冷引起细胞凋亡的信号通路及其相关基因的调控机制。

1 冷胁迫的主要特征

1.1 冷引起的细胞损伤

冷影响酶的活性而导致细胞新陈代谢发生障碍, 生物蛋白质合成减慢, 细胞膜的流动性、通透性、弹性和细胞内结构发生改变, 同时冷还能引起细胞内活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的产生, 导致细胞存活率的下降^[6-8]。具体特征表现为几种^[2,3]: ①冷干扰细胞内离子的稳态, 主要是 Na⁺ 和 Ca²⁺ 的混乱, 冷引起的 Na-K-ATPase 活性和 ATP 水平的降低导致细胞内 Na⁺ 和 H₂O 的聚积, 并

进一步引起细胞水肿。但 Gizewski 等^[9]发现, 冷胁迫初期的细胞内 Na⁺ 会快速减少。②冷导致肾脏组织间隙的扩张和水肿, 引起毛细血管挤压和组织损伤。③冷导致血管的强烈收缩和内皮细胞的损伤。④冷引起线粒体功能的下降, 随着冷胁迫时间的延长, 冷还能引起质膜的破坏和细胞质中空泡的出现。Kerkweg 等^[10]研究发现冷使大鼠肝内皮细胞的线粒体功能的下降, 随后在恢复正常温度时线粒体发生超浓缩和功能的严重破坏。

1.2 冷引起的细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis), 又名细胞程序性死亡(programmed cell death, PCD), 是由 Kerr 等^[5]命名, 用来定义 PCD 过程中一些共同的形态学特征。凋亡是积极的自杀性死亡方式, 使有机体可以有序地消除自身损伤或者无用的细胞, 从某种意义上说, 凋亡是机体为了维持自身平衡和发展而采取的一种破坏和消除自身细胞的自我防御机制^[5]。外界生物和非生物性胁迫以及体内的一些病理过程都能诱导细胞凋亡^[11-13]。凋亡早期的细胞染色质发生凝聚、断裂、边缘化和细胞膜磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)外露。接着, 核酸内切酶的活性增加, 断裂的 DNA 在琼脂糖电泳上呈现 DNA 梯带^[3,11]。凋亡细胞到了晚期逐渐形成凋亡小体。凋亡区别于坏死的主要特征是细胞膜仍保持完整, 细胞核发生凝聚和边缘化而不是裂解融化^[3]。细胞发生凋亡还是坏死在很大程度上取决于外界胁迫的性质和强度。

收稿日期: 2005-11-10 接受日期: 2006-03-14
国家自然科学基金资助项目(No.30370876)

* 通讯作者。Tel: 0571-88206536, Fax: 0571-88206535, E-mail: myzhu@zju.edu.cn

早在1937年, Carrel等^[14]开始用冷储存移植器官, 早年有关冷引起器官损伤机制的研究主要发现冷导致细胞坏死^[21]。储存移植器官的冷藏液从1969年由Collins^[15]发明的简易保存液发展到今天已经有很多种, 如普通培养液、UW (University of Wisconsin)、Euro-Collins、HTK等^[2,7]。很多冷藏液是富含钾离子的磷酸缓冲液, 可以抑制冷引起的细胞水肿。目前使用最多的是UW保存液, 它有其他冷藏液的基本特点, 同时添加了谷胱甘肽和别嘌呤醇等抗氧化剂以及腺苷来抑制凋亡^[2,7]。目前在临床医学中, 移植前的供体器官往往被取出后浸润在4℃的UW保存液中, 冷藏时间应尽可能短^[2]。Soloff等^[16]在中国地鼠中研究发现冷能够引起纤维原细胞凋亡, 随后大量的研究陆续报道在大鼠等动物的肝实质细胞、肝内皮细胞、心脏细胞、脑细胞和肾脏细胞中发现冷(主要是4℃)能够诱导细胞凋亡^[1-3,7]。Murakami等^[3]用TUNEL和DNA梯带(ladder)的方法检测到小鼠脑细胞在冷胁迫下DNA发生断裂。Rauen等^[17,18]也发现冷能够引起大鼠肝实质细胞, 肝内皮细胞和肾小管细胞发生凋亡, 并且观察到凋亡的典型特征如细胞核染色质的凝聚、断裂、边缘化和PS外露。Blanco-Rodriguez等^[19]还发现轻微的冷(10℃)处理也能诱导大鼠的睾丸内皮细胞发生凋亡。冷诱导细胞凋亡的特征和其他凋亡诱导条件如重金属、H₂O₂、热激不同的是, 冷能够引起细胞分离、水肿和细胞内游离Fe²⁺大量上升, 而且细胞在冷胁迫中主要发生坏死, 随后在恢复正常温度时主要发生凋亡, 且细胞凋亡的程度与冷胁迫时间成正相关^[4]。此结果说明冷引起的细胞内变化是凋亡发生的先决条件^[4,12]。

2 冷引起细胞凋亡的分子机制

2.1 冷与ROS

细胞在正常的有氧代谢中会产生适量的ROS, 包括超氧自由基(O₂^{·-})、羟自由基(·OH)和过氧化氢(H₂O₂)。ROS具有很高的化学活性, 能与DNA、蛋白质、糖类和脂类物质发生反应, 从而破坏细胞结构^[6]。线粒体是细胞内ROS产生的主要场所, 同时也是ROS的作用靶位。ROS的强度和作用时间决定细胞坏死或凋亡^[3,13]。为此, 细胞内形成一套高效而精密的抗氧化机制, 主要包括细胞内抗氧化基因编码的抗氧化酶和非酶类抗氧化物。抗氧化酶主要包括超氧化物歧化酶(superoxidedismutase,

SOD)、过氧化氢酶和过氧化物酶。SOD能够使O₂转化成H₂O₂和O₂, 过氧化氢酶和过氧化物酶能够消除H₂O₂和过氧化氢物, 如CuZn-SOD能够减少冷诱导的ROS而抑制凋亡^[2,3,8]。非酶类抗氧化物主要有GSH和维生素C, 对消除线粒体产生的ROS和维持细胞的正常生长有重要的作用^[3,11]。

近年来大量研究表明, 冷引起的细胞凋亡与胞内ROS的累积密切相关, ROS不仅在细胞冷过程中产生, 而且在恢复正常体温过程中也能产生^[20]。冷引起ROS的主要途径是Fe²⁺在Fenton反应中催化H₂O₂产生·OH, 同时伴随产生高铁离子^[2,4,21]。依赖Fe²⁺产生的ROS在冷引起小鼠肝实质细胞和肝内皮细胞凋亡中起决定性的调控作用, ·OH清除剂二甲亚砜(dimethyl sulphoxide, DMSO)和Fe²⁺螯合剂甲磺酸去铁铵(deferoxamine)都能抑制冷诱导的凋亡。这种机制也存在于其他细胞类型, 比如兔子的心脏细胞^[1,6,21]。Venditti等^[22]同样发现冷能够引起鼠肝脏细胞线粒体内的高活性铁氧化物增加, 而铁氧化物的增加能提高细胞对氧化的敏感性。在单细胞微生物中, Zhang等^[8]发现酵母的生长温度从30℃下调到10℃会引起胞内ROS水平的升高和抗氧化基因SOD1、CTT1、GSH1表达水平的提高, 并且ROS随着冷胁迫时间的延长而增加。

冷诱导的ROS使线粒体膜通透性转变孔道(mitochondrial permeability transition, PTP)开放, Ca²⁺内流, 线粒体跨膜电势降低, 进一步诱导线粒体膜间质凋亡蛋白如细胞色素c、线粒体促凋亡蛋白(second mitochondriaderived activator of caspase, Smac)、凋亡诱导因子(apoptosis inducing factors, AIF)和核酸内切酶G (endonuclease, EndoG)的释放以及Bax/Bcl-2的表达比率上升^[6,23,24](图1)。细胞色素c是最关键的凋亡调节因子之一, 它与凋亡酶启动子(apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1)结合并激活Apaf-1。活化的Apaf-1启动caspase级联反应最终诱导细胞凋亡^[23,25,26]。Bcl-2家族蛋白根据不同的结构和功能可分为抗凋亡和促凋亡蛋白两类: 抗凋亡蛋白主要包括Bcl-2和Bcl-X_L; 促凋亡蛋白主要包括Bax和Bak^[27]。研究发现, 冷诱导的ROS可以上调Bax的表达同时减少Bcl-2的表达, 即增加了Bax/Bcl-2的表达比率^[23,28,29]。Huang等^[30]在研究冷引起鼠心脏的凋亡时发现Bcl-2通过抑制Bax向线粒体膜的转位和细胞色素c的释放而抑制凋亡。在ROS介导冷诱导细胞凋亡的过程中, 冷主

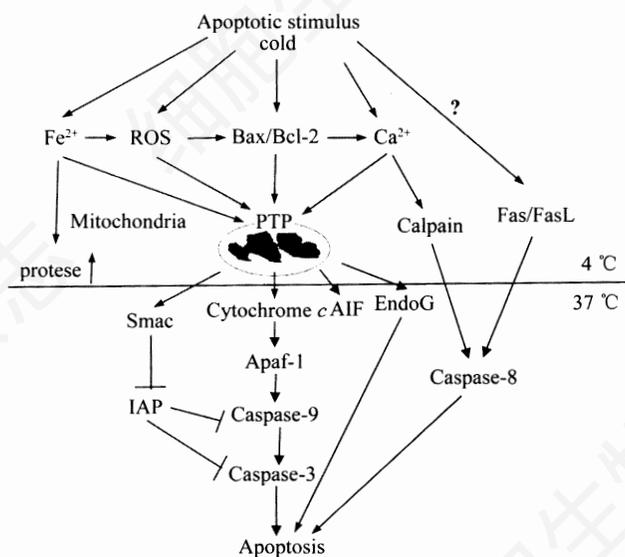


图1 冷诱导细胞凋亡的主要流程图^[2,23,26]

冷引起胞内 ROS、Ca²⁺、Fe²⁺ 和 Bax/Bcl-2 的表达比率的上升，诱导线粒体膜 PTP 开放，线粒体跨膜电势降低，并进一步诱导线粒体膜间质凋亡蛋白如细胞色素 c、Smac、AIF 和 EndoG 的释放。细胞色素 c 是最关键的凋亡调节因子之一，它会结合并激活 Apaf-1。活化的 Apaf-1 启动 caspase 级联反应最终执行细胞凋亡^[23,25,26]。Smac 通过解除凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis, IAP)对 caspase-3、caspase-9 的抑制作用而促进凋亡，冷诱导 caspase 活性主要通过线粒体途径，但是否涉及死亡受体 Fas/FasL 途径有待于进一步证实^[2,23,25,26]。

要引起线粒体膜 PTP 开放和一些促凋亡事件发生，而 caspase 级联反应以及细胞凋亡主要在恢复温度的过程中发生^[23]。

2.2 冷与 Fe²⁺、丝氨酸蛋白酶

在正常细胞中，游离的 Fe²⁺ 几乎是检测不到的。Rauen 等^[4]发现在冷过程中大鼠肝实质细胞，肝内皮细胞和肾小管细胞内游离 Fe²⁺ 大量上升，而在添加 Fe²⁺ 螯合剂甲磺酸去铁铵之后能够抑制冷引起的凋亡。由此可见，细胞 Fe²⁺ 内稳态在冷引起细胞发生凋亡的过程中起重要作用。

早期的研究已经表明冷产生的大量 Fe²⁺ 对肾脏细胞是有害的，近几年的研究还发现冷通过抑制铁蛋白-H (ferritin-H) 基因的表达而引起细胞内游离 Fe²⁺ 的升高^[2]。细胞内上升的 Fe²⁺ 和依赖 Fe²⁺ 途径产生的高活性铁氧化物都能介导线粒体 PTP 的打开，从而引发一系列下游事件，包括细胞内氧化还原状态的改变，线粒体内膜脂质氧化，线粒体膜 PTP 复合物和及其硫醇过氧化，进而导致一些线粒体膜间质凋亡蛋白如细胞色素 c 的释放^[6,18,24]。

近来还发现冷能使大鼠肝的内皮细胞内蛋白酶活性上升，这种参与冷引起凋亡的蛋白酶很可能是丝

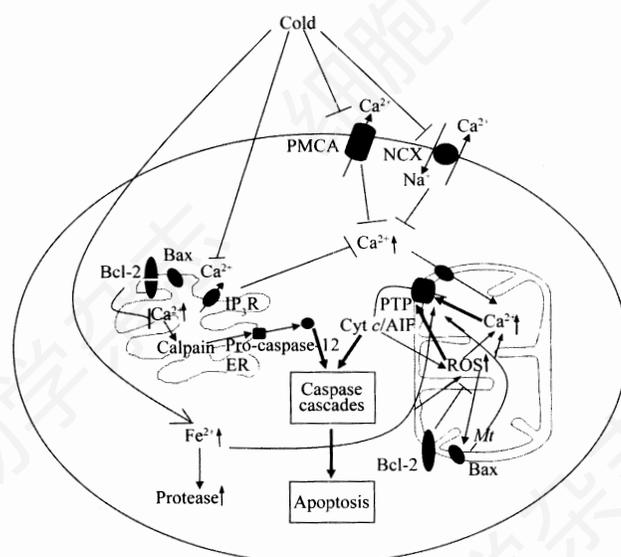


图2 冷诱导细胞凋亡中 Ca²⁺ 信号转导及调控途径的示意图^[23,28,32]

细胞内 Ca²⁺ 水平低于细胞外水平，维持低水平细胞内 Ca²⁺ 的主要机制是通过细胞质膜钙泵(PMCA)、Na⁺/Ca²⁺ 交换器(NCX)和肌质网/内质网钙泵(SERCA)将胞质 Ca²⁺ 转运至胞外或肌质网/内质网内^[32]。冷导致钙泵功能的下降，同时作用于 Bax 促使 Ca²⁺ 通过内质网膜上的 IP₃ 受体(IP₃R)流出，导致胞质内 Ca²⁺ 水平提高，并进一步通过线粒体单通道(MCU)使线粒体内 Ca²⁺ 水平增加以致过载，最后诱发线粒体膜 PTP 的打开导致细胞凋亡^[23,28]。

氨酸蛋白酶，蛋白酶的抑制剂二氯异香豆素(3,4-dichloroisocoumarin, DCI)能显著抑制冷诱导的凋亡^[31]。有趣的是，添加 Fe²⁺ 螯合剂甲磺酸去铁铵也能抑制蛋白酶的活性，这表明冷引起的蛋白酶活性的提高是细胞内 Fe²⁺ 上升的下游事件。

2.3 冷与 Ca²⁺

相对于正常细胞外 Ca²⁺ 浓度，细胞质 Ca²⁺ 浓度维持在一个很低的水平，其它细胞器如内质网或肌质网与胞质形成很大的 Ca²⁺ 浓度梯度。维持胞质低浓度 Ca²⁺ 水平主要机制是通过细胞质膜钙泵(plasma-membrane Ca²⁺-ATPase, PMCA)、Na⁺/Ca²⁺ 交换器(Na⁺/Ca²⁺-exchanger, NCX)和肌质网/内质网钙泵(sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase pumps, SERCA)将胞质 Ca²⁺ 转运至胞外或肌质网/内质网内^[32]。冷导致钙泵功能的下降，同时作用于 Bax 促使 Ca²⁺ 通过内质网膜上的 IP₃ 受体[inositol (1,4,5)-trisphosphate receptor, IP₃R]流出，导致胞质内 Ca²⁺ 水平提高^[23,28] (图2)。

研究发现冷引起肾脏细胞内 Ca²⁺ 水平提高，并且 Ca²⁺ 的螯合剂 EGTA 能够减缓冷引起的细胞损伤^[2,28]。冷诱导的 Ca²⁺ 波动造成线粒体膜肿胀，进

一步诱导细胞色素 *c* 的释放而引起细胞凋亡。一方面,冷诱导胞质内 Ca^{2+} 水平的提高,通过线粒体单通道(mitochondrial Ca^{2+} uniporter, MCU)使线粒体内 Ca^{2+} 水平增加以致过载,最后诱发线粒体膜 PTP 的打开^[28]。另一方面,细胞在冷胁迫过程中, *Bcl-2* 家族蛋白表达发生改变, *Bax/Bcl-2* 的表达比率上升。*Bcl-2* 家族蛋白在维持细胞内 Ca^{2+} 稳态起重要的作用^[28,33,34]; *Bcl-2* 降低内质网内 Ca^{2+} 自然水平和增加线粒体对高 Ca^{2+} 水平的耐受性,从而抑制细胞色素 *c* 和超氧化物的释放。而 *Bax* 诱导内质网钙池的排空和线粒体 Ca^{2+} 浓度的增加,促进细胞凋亡(图 2)。我们在酵母冷处理实验中也发现冷诱导细胞内 Ca^{2+} 的上升,并且能被抗凋亡基因的表达抑制(未发表资料)。

2.4 冷与钙调蛋白酶、蛋白激酶 C

Kohli 等^[35]发现冷引起肝细胞钙调蛋白酶(calpain)的活性增加,在随后恢复体温的过程中活性加速增加,并发现钙调蛋白酶的抑制剂能够减少冷对肝细胞的损伤。Calpain 的激活一方面引起细胞骨架蛋白血影蛋白的降解,从而导致细胞结构和极性的消失;另一方面,钙调蛋白酶作用于 *Bcl-2* 家族蛋白,通过激活 *Bax/Bid* 和抑制 *Bcl-X_L* 诱导线粒体膜间质蛋白如细胞色素 *c* 的释放,从而诱导细胞凋亡。研究还发现,钙调蛋白酶能激活 caspase-8 和 caspase-12,并进一步激活 caspase-3 导致凋亡^[35,36]。

Padanilam 等^[37]发现冷在肾中引起的损伤与蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 有关,PKC 能够抑制冷引起的肾细胞凋亡。PKC 是细胞内信号转导调控途径的重要组成部分,在调控细胞分裂和凋亡中均发挥重要作用^[2]。研究发现,PKC 的激活形式 PKC- ϵ 能够抑制凋亡,而 PKC- δ 能诱导凋亡。由于 PKC 有很多同源形式并且相互拮抗,研究 PKC 在冷胁迫反应中的作用机制有一定的难度,利用 PKC 特异的抑制剂和抗体研究 PKC 的功能尚未得到圆满的结论。目前的研究发现冷增加 PKC 的表达并使之重新分布于细胞内,例如,PKC- α 在冷藏一天的肾近小管内皮细胞内重新分布^[2,37]。

2.5 冷与 caspase 家族

Jani 等^[38]在研究冷诱导小鼠肾细胞凋亡时发现 caspase-2、caspase-3、caspase-8 和 caspase-9 的活性增加,特别是 caspase-3 活性得到显著增加(100 倍)。Caspase 为天冬氨酸依赖型半胱氨酸蛋白酶(cysteinyllaspartate specific proteinase)的简称,是多

条凋亡通路的汇聚点,调控凋亡的最终执行^[27]。Caspase 能够切割细胞内的重要物质,降解细胞内骨架,细胞核蛋白和 DNA 修复酶,导致细胞核染色质的凝聚和断裂,PS 外露等凋亡形态特征的出现^[23,25]。由 caspase 介导的细胞凋亡主要有两条途径:死亡受体途径和线粒体途径。死亡受体通过与“死亡配体”特异性结合后将凋亡信号由胞外传入胞内,在连接分子的媒介下,激活 caspase 而导致细胞凋亡,如 caspase-8 是通过和 Fas 配体(Fas ligand)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的结合而激活^[37];在线粒体途径中,促凋亡因子诱导细胞色素 *c* 从线粒体内释放,启动下游的 caspase 级联反应,最终导致细胞凋亡^[23,36]。Caspase 还能切割和激活 Bid/Bad 或者抑制 Bcl-2 的功能而破坏线粒体的功能。Ricci 等^[39]发现 caspase 可以通过 *Bax/Bak* 改变线粒体外膜通透性而引起线粒体呼吸功能的障碍。研究表明,冷诱导 caspase 活性主要通过线粒体途径,但是否涉及死亡受体途径有待于进一步证实^[2]。

2.6 冷诱导基因表达的变化

冷减缓新陈代谢从而引起细胞生长阻滞,细胞内参与重要代谢途径的基因表达大部分下调,而细胞在适应冷过程中有些基因却能上调表达^[40]。在酵母中冷处理前后基因表达量显著差异的有: *TPI1*、*ERG10*、*IMH1*、*TIR1*、*TIR2*、*TPS1*、*SOD1*、*CTT1*、*GSH1*、*YAPI*。 *TPI1*、*ERG10*、*IMH1* 分别编码磷酸丙糖异构酶、乙酰辅酶 A 和运输蛋白,除了冷胁迫,其他如热激、缺氧、缺碳以及渗透压等胁迫也能诱导其表达,这说明冷和其他一些环境胁迫因子有一些共同的分子机制^[40]。 *TPI1* 和 *ERG10* 表达的上调能提高细胞耐受性,是细胞调控新陈代谢的一种冷适应机制。 *IMH1*、*TIR1*、*TIR2* 和 *TPS1* 表达上调能提高细胞的抗冻性。 *SOD1*、*CTT1*、*GSH1* 和 *YAPI* 与细胞内抗氧化功能有关,分别编码 Cu-Zn 过氧化物歧化酶、过氧化物酶、GSH 合成第一步中的合成酶和抗氧化相关转录因子。这 4 个基因能消除或者减弱冷诱导的 ROS,从而抑制细胞凋亡^[8]。另外,冷还诱导 *Bax/Bcl-2* 的表达比率上升^[23]。

3 小结

冷诱导细胞凋亡的调控机制和如何阻断其凋亡途径的研究在临床医学上具有重要的意义。研究表

明, 细胞内 ROS、Ca²⁺、Fe²⁺ 等介导或调控冷引起的细胞凋亡。同时, 细胞内一些抗氧化基因 *SOD1* 和 *GSH1* 等在冷应答机制中有重要的作用, 促/抗凋亡基因 *Bcl-2/Bax* 等参与了冷诱导细胞凋亡的调控。基于目前的研究进展和自己的实验结果, 总结以下一些阻断冷诱导凋亡途径的方法: (1) 在器官冷藏液中添加 Fe²⁺ 螯合剂如甲磺酸去铁铵和 ·OH 清除剂二甲亚砜来抑制冷通过 Fe²⁺ 途径上产生 ROS 诱导的凋亡。(2) 在器官冷藏液中添加 GSH 合成前物(N-acetyl-L-cysteine, NAC) 或者用基因工程手段导入 *GSH1* 来抑制冷诱导的 ROS。目前通常使用的减少冷诱导 ROS 的方法是在冷藏液中直接添加 GSH, 由于其膜不通透性, 所以效果不太好。(3) 在器官冷藏液中添加 PTP 的抑制剂三氟啦嗪(trifluoperazine) 和 Ca²⁺ 的螯合剂 EGTA 也能够减缓冷引起的细胞损伤。虽然目前的研究提出了一些重要的调控机制, 但是冷诱导的 Fe²⁺ 毒害和线粒体途径上的凋亡以及阻断冷诱导细胞凋亡的方法还有待进一步研究证实。

参考文献 (References)

- [1] Rauen U *et al. Free Radic Biol Med*, 1997, **22**: 17
- [2] Salahudeen AK. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, **287**: F181
- [3] Murakami K *et al. Prog Neurobiol*, 1999, **57**: 289
- [4] Rauen U *et al. FASEB J*, 2000, **14**: 1953
- [5] Kerr JF *et al. Br J Cancer*, 1972, **26**: 239
- [6] Rauen U *et al. Free Radic Biol Med*, 2003, **35**: 1664
- [7] Bartels-Stringer M *et al. Cryobiology*, 2003, **47**: 82
- [8] Zhang L *et al. Biochem Biophys Res Commun*, 2003, **307**: 308
- [9] Gizewski ER *et al. Biochem J*, 1997, **322**: 693
- [10] Kerkweg U *et al. Transplantation*, 2003, **76**: 501
- [11] Vairetti M *et al. Free Radic Biol Med*, 2001, **31**: 954
- [12] Salahudeen AK *et al. Transplantation*, 2001, **72**: 798
- [13] Chen SR *et al. Free Radic Biol Med*, 2003, **34**: 1315
- [14] Carrel A. *J Exp Med*, 1937, **65**: 515
- [15] Collins GM *et al. Lancet*, 1969, **2**: 1219
- [16] Soloff BL *et al. Biochem Biophys Res Commun*, 1987, **145**: 876
- [17] Rauen U *et al. FASEB J*, 1999, **13**: 155
- [18] Rauen U *et al. J Hepatol*, 2004, **40**: 607
- [19] Blanco-Rodriguez J *et al. J Androl*, 1997, **18**: 535
- [20] Rauen U *et al. Hepatology*, 1997, **26**: 351
- [21] Rauen U *et al. Free Radic Biol Med*, 1997, **23**: 392
- [22] Venditti P *et al. Free Radic Biol Med*, 2004, **36**: 348
- [23] Salahudeen AK *et al. Am J Transplant*, 2003, **3**: 273
- [24] Rauen U *et al. J Investig Med*, 2004, **52**: 299
- [25] Wang X. *Genes Dev*, 2001, **15**: 2922
- [26] Narula J *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 8144
- [27] Reed JC. *J Cell Biol*, 1994, **124**: 1
- [28] Anderson CD *et al. Am J Transplant*, 2004, **4**: 352
- [29] Nakamura T *et al. Biochem Biophys Res Commun*, 2001, **284**: 203
- [30] Huang J *et al. Circulation*, 2005, **112**: 76
- [31] Doepfner TR *et al. Transplantation*, 2003, **75**: 1946
- [32] Orrenius S *et al. Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, **4**: 552
- [33] Ichimiya M *et al. Am J Physiol*, 1998, **275**: C832
- [34] Nutt LK *et al. J Biol Chem*, 2002, **277**: 9219
- [35] Kohli V *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**: 9354
- [36] Nakagawa T *et al. J Cell Biol*, 2000, **150**: 887
- [37] Padanilam BJ. *Kidney Int*, 2001, **59**: 1789
- [38] Jani A *et al. Am J Transplant*, 2004, **4**: 1246
- [39] Ricci JE *et al. J Cell Biol*, 2003, **160**: 65
- [40] Rodriguez-Vargas S *et al. Appl Environ Microbiol*, 2002, **68**: 3024

Cold-induced Apoptosis and Its Modulation Mechanism

Lan Ye, Ke Zheng, Yu Fu, Bai-Yu Wan, Wei-Xing Tong¹, Xian-Ming Hu², Mu-Yuan Zhu*

(College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China; ¹Ningbo Institute of Technology, Zhejiang University, Ningbo 315100, China; ²Quzhou College of Technology, Quzhou 324000, China)

Abstract Cold and apoptosis are tightly correlated and the research on cold-induced apoptosis has become a hotspot within the transplantation medicine area. The signal transduction involved in the cold-induced apoptosis is anfractuous, either mediated or modulated by reactive oxygen species (ROS), Ca²⁺, Fe²⁺ and cold-relevant genes *in vivo*. Based on the worldwide research progress, we try to generally summarize the signal transduction and modulation mechanism involved in the course of cold-induced apoptosis.

Key words cold; apoptosis; reactive oxygen species; modulation; signal transduction

Received: November 10, 2005 Accepted: March 14, 2006

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30370876)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88206536, Fax: 86-571-88206535, E-mail: myzhu@zju.edu.cn