

# 尼古丁调控细胞凋亡的分子机制

张涛 程汉华\* 周荣家\*

(武汉大学生命科学院发育生物学研究中心, 武汉 430072)

**摘要** 尼古丁是烟草中生物碱的主要成分, 其生物学作用广泛。尼古丁参与影响神经系统、呼吸系统和心血管系统等重要器官的发育, 并与癌症的发生有着密切的关系。尼古丁通过对细胞凋亡的调控, 发挥其生物学作用。现对尼古丁调控细胞凋亡相关的各种信号通路及其分子机制进行综述。

**关键词** 尼古丁; 信号途径; 凋亡

烟草对人体的健康危害十分严重, 吸烟能引起很多疾病, 包括胃炎、血压高、心律不齐、诱发冠状动脉痉挛、心梗、气管炎和哮喘等等。它还可以损害脑细胞而出现中枢神经系统疾病, 并可诱发喉、食管、胃、肺、肝等多种癌症。现在世界上的吸烟人口众多, 在中国有近3亿多烟民, 在美国和欧盟分别有6千多万和1亿多烟民。每年因吸烟致病的死亡人数已增至目前的300万(中国60万), 预测以后还将增至1000万(中国200万)<sup>[1]</sup>。烟草对人类造成的巨大危害已经引起全世界的关注。

烟草中含10余种生物碱, 主要成分是尼古丁, 又名烟碱, 约含2%~8%。尼古丁属吡啶衍生物类生物碱, 分子式:  $C_{10}H_{14}N_2$ 。高浓度的尼古丁有剧毒, 急性致死量成人约40~60 mg。由于世界上吸烟人口众多, 烟草对人体的健康危害十分严重, 而且尼古丁本身的生物学意义十分广泛, 因此人们对尼古丁开展了大量深入的研究。发现尼古丁不仅对神经系统, 即与吸烟后反应和吸烟上瘾有着密切的关系; 而且对循环系统的血管内皮, 呼吸系统的肺上皮细胞等都还有着复杂的作用。

通过各种体内和体外的研究, 发现尼古丁作为一种重要的代谢物质, 在各种食物中广泛的存在, 在各种器官组织中发挥多种作用。而尼古丁的广谱作用与其调控凋亡的关系十分密切, 涉及到十分复杂的分子机制。尼古丁对神经系统不仅有保护作用——抑制凋亡, 促进生长; 而且同样也可能有损伤作用——诱导凋亡, 抑制生长。同样, 在血管内皮细胞中也发现尼古丁存在相反的双重作用。

尼古丁调控凋亡可能的机制非常复杂, 一般认为主要通过不同尼古丁型乙酰胆碱受体作用参与多

种信号途径的调控。尼古丁型乙酰胆碱受体有8种亚型, 一般多通过 $\alpha 7$  nAChR, 作用于JAK2信号通路<sup>[2]</sup>。最初人们只在神经系统细胞中发现尼古丁型乙酰胆碱受体的存在, 通过进一步研究, 后来在呼吸道上皮和血管内皮等多种细胞中也发现存在尼古丁型乙酰胆碱受体<sup>[3]</sup>。因此, 尼古丁型乙酰胆碱受体的广泛存在也提示尼古丁的广泛作用, 也有部分研究表明尼古丁还可能通过其他受体发挥作用<sup>[4]</sup>。

在进一步研究尼古丁的作用机制中发现, 尼古丁是通过调控细胞内多种信号通路, 来改变各种生物分子的活性, 从而实现不同的生物学意义。而这些信号通路都与细胞凋亡有着紧密的联系, 因此尼古丁的生物学意义和其调控凋亡的作用存在着相互关联作用。

## 1 尼古丁调控细胞凋亡

早在1996年, Aoshiba等<sup>[5]</sup>就已经发现尼古丁可以抑制凋亡来保护神经元细胞。Heusch等<sup>[6]</sup>在1998年发现尼古丁与肺癌发生相关, 具有诱发肺癌的潜在可能性。他们发现尼古丁激活ERK2, 促使Bcl-2表达增加, 从而抑制凋亡, 并能够抑制其他抗癌药物引起的PKC和ERK2活性。Mai等<sup>[7]</sup>也发现尼古丁抑制凋亡与Bcl-2有关, 可能通过诱导Bcl-2磷酸化来调控Bcl-2的活性。Heusch等<sup>[8]</sup>发现尼古丁的凋亡抑制作用可能与细胞表面的尼古丁型乙酰

收稿日期: 2006-04-03 接受日期: 2006-07-25

国家自然科学基金(No.C011007)、教育部新世纪优秀人才支持计划(2004; 2005)、教育部科学技术研究重点项目(No.2004.28)资助

\* 通讯作者。Tel/Fax: 027-68756253, E-mail: rjzhou@whu.edu.cn; hhcheng@whu.edu.cn

胆碱受体有关,通过尼古丁型乙酰胆碱受体介导启动了下游信号通路。同时还发现在尼古丁抑制诸如鸦片、吗啡和美沙酮等诱导的凋亡中,如果使用尼古丁型乙酰胆碱受体的拮抗剂 hexamethonium 或 decamethonium,可以阻止尼古丁的凋亡抑制作用。Yamashita 等<sup>[9]</sup>还发现尼古丁可以诱发 PC12 细胞产生神经生长因子,抑制血清匮乏导致的 PC12 细胞死亡。尼古丁还可以抑制紫外线引起的凋亡,可能与抑制细胞色素 *c* 的释放和 caspase 的激活有关。

现在,大量研究表明,尼古丁能抑制肿瘤坏死因子、紫外线、化疗药物、钙离子超载等引起肿瘤细胞的凋亡。因此,尼古丁诱发和保护肿瘤的机制,很有可能是通过其抗凋亡途径,其机制可能与阻止细胞色素 *c* 的释放和 caspase 激酶的激活,调控 MAPK 信号途径有关。最近, Nakayama 等<sup>[10]</sup>的实验结果表明在 PC12 细胞中尼古丁剂量依赖性的通过表皮生长因子受体激活 PI-3K-AKT 通路。另有研究显示,尼古丁通过 nAChR 内流的  $Ca^{2+}$ ,能激活钙调蛋白依赖性的磷酸激酶 -2,导致 NOS 的磷酸化而失活,从而减少 NO 的生成<sup>[11]</sup>。

尼古丁的保护机制正在逐步被认识,有学者认为该保护作用可能与尼古丁促进小量钙离子内流,提高细胞内游离钙离子浓度有关。一些研究资料表明,钙通道阻滞剂尼卡地平能减弱尼古丁对小脑颗粒细胞的保护作用。另有报道发现尼古丁能在 PC12 细胞中,激活 AKT 磷酸化水平,也有报道尼古丁可通过 PI-3K-AKT 通路介导血管内皮细胞的存活。这些结果提示尼古丁可激活 PI-3K-AKT 通路调控细胞凋亡。

## 2 尼古丁通过多种受体调控细胞凋亡

尼古丁调控凋亡的作用主要可能通过不同尼古丁型乙酰胆碱受体作用参与多种信号途径的调控。尼古丁型乙酰胆碱受体是配体门控制的离子通道蛋白,属于半胱氨酸环受体家族<sup>[12]</sup>。nAChRs 是以不同组合形式构成的五聚体蛋白,在肌肉、神经系统(非神经系统也有发现)等组织广泛表达。Maneckjee 等<sup>[13]</sup>研究显示,在人肺癌中尼古丁通过尼古丁型乙酰胆碱受体抑制鸦片诱发的细胞凋亡。目前逐渐有报道,尼古丁型乙酰胆碱受体参与介导尼古丁对细胞凋亡的抑制作用,有报道尼古丁能拮抗  $\beta$  淀粉样蛋白导致的谷氨酸对培养皮层神经元毒性增强,这种作用可以被尼古丁型乙酰胆碱受体抑制剂所阻

断。另有报道,尼古丁可拮抗花生四烯酸诱导的培养脊髓神经元凋亡,上调脑源性神经生长因子和 FGF-2 的表达,提示尼古丁有可能通过其他受体作用。

除了通过尼古丁型乙酰胆碱受体影响信号转导系统外,尼古丁调控凋亡的作用还涉及多种膜受体和离子通道。其中研究最多的是对多巴胺 (DA) 释放的影响。有研究表明,尼古丁反复作用下,与 DA 递质系统相关的基因表达都发生了相应的改变,表现为: DA 受体表达增加、DA 转运体和代谢酶单胺氧化酶(MAO-B)表达下降。DA 受体激活可使 cAMP 活性增加。DA 受体表达减少可能会引起 cAMP 系统功能上调的调节过程<sup>[14]</sup>。DA 转运体的作用是重摄取突触间隙中 DA,使 DA 刺激减弱或消失,而 MAO-B 则是参与 DA 的降解过程,两者表达下降可增加 DA 的利用,可能与尼古丁反复作用促进 DA 释放的中枢效应有关。

尼古丁的作用还明显影响谷氨酸受体的表达<sup>[15]</sup>。实验结果显示:尼古丁对谷氨酸各受体亚型的影响不一样,如可使 GluR-K、NMDA、mGlu 和 GluR-B 表达上调,而 GluR-4c 和 GluR-D 表达下调。在中枢神经系统,几乎所有神经元都表达谷氨酸受体,该类受体介导多种生理及病理过程,包括兴奋性突触传递、神经元的可塑性等,这些受体亚型基因表达的改变与尼古丁调控凋亡效应的关系需要进一步研究。另外,尼古丁反复作用还使 GABA 受体表达上调,而缓激肽受体 B、5-HT 受体亚型、抗利尿素受体 V1b 等表达下降。

可见,在尼古丁调控凋亡的作用过程中,对体内的信号转导通路和膜受体基因表达产生了广泛的影响,通过对基因表达的调节作用而发挥其调控凋亡的效应。因此,包括尼古丁在内的各种相类似药物,它们对肿瘤细胞凋亡的调节是在受体信号网络基础上产生的,尼古丁对单一基因的作用特性不能解释其调控凋亡的分子机制,立足于信号网络的整体观念才可能全面认识尼古丁的作用特性。

## 3 尼古丁通过多种信号通路调控细胞凋亡

至今,人们已经发现与尼古丁相关的信号通路有  $Ca^{2+}$ 、3 种 MAPK 途径(ERK、p38 和 JNK/SAPK)、AKT 途径和线粒体途径等。这些信号通路本身都是非常复杂,而且它们之间也不是孤立作用,而是存在着各种紧密的联系和精细的相互调控。通过对这些信号通路的研究,人们已经初步揭示了尼古丁的

作用机制, 尼古丁与凋亡的关系及其生物学意义。

### 3.1 $\text{Ca}^{2+}$

细胞的许多重要生理代谢活动与钙离子浓度有关, 胞内外存在巨大的跨膜浓度梯度,  $\text{Ca}^{2+}$  是一种重要的第二信使, 是许多细胞凋亡信号转导的重要载体。虽然关于  $\text{Ca}^{2+}$  在细胞凋亡中的作用还存在一定的争论, 但大多数类型细胞凋亡过程依赖于  $\text{Ca}^{2+}$ 。 $\text{Ca}^{2+}$  主要通过以下途径传递凋亡信号: (1) 激活  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性核酸内切酶, (2)  $\text{Ca}^{2+}$  直接作用于核内转录因子, (3) 激活谷氨酰胺转移酶, 可能与凋亡小体形成有关, (4) 通过磷酸酯酶起作用, 如 calcineurin。大多数学者认为细胞凋亡与胞内钙的分布变化有关, 并认为胞内钙稳态失调可能是许多外界因素引起细胞凋亡的共同机制<sup>[16]</sup>。

研究表明, 尼古丁的作用主要由尼古丁型乙酰胆碱受体介导, 而该受体是一种阳离子通道型受体, 对  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$  等都有着高度的选择通透性<sup>[17]</sup>。尼古丁型乙酰胆碱受体调节  $\text{Ca}^{2+}$  的作用方式可能有两种: 一是尼古丁型乙酰胆碱受体直接高度通透  $\text{Ca}^{2+}$ , 导致  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流, 引起凋亡; 二是尼古丁型乙酰胆碱受体被激活后,  $\text{Na}^+$  大量内流使细胞膜去极化, 从而开启电压依赖性钙通道(VSCC),  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流, 导致凋亡。

最初, Yoshida 等<sup>[18]</sup>在骨髓白血病细胞等肿瘤细胞中发现, 尼古丁可以诱发细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度失调, 调节 p53 等转录因子的活性, 导致细胞凋亡, DNA 片段化, 核裂解。而在 Liu 等<sup>[19]</sup>在尼古丁与  $\beta$  淀粉蛋白的相关研究中, 则发现  $\beta$  淀粉蛋白是通过破坏细胞内钙稳态, 导致  $\text{Ca}^{2+}$  大量内流, 诱发凋亡, 导致神经损伤, 而尼古丁可以抑制  $\beta$  淀粉蛋白的神经损伤作用。这提示尼古丁对  $\text{Ca}^{2+}$  的作用可能正好相反, 同时也说明尼古丁对  $\text{Ca}^{2+}$  的调控可能存在其他的调控方式。

### 3.2 MAPK 信号通路

MAPK 是广泛表达的丝氨酸/酪氨酸激酶, MAPK 信号途径参与胚胎发育、免疫反应和细胞分化等许多正常的生理过程。已经确定在哺乳动物细胞中的 3 个 MAPK 通路为: 细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal regulated protein kinase, ERK)通路, c-jun 氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase)通路和 p38 MAPK 通路。一般细胞的存活依赖于 JNK/SAPK、p38 和 ERK 系统之间平衡状态的维持: ERK 占优势时细胞增殖, JNK/SAPK、p38 占优势时细

胞凋亡。MAPK 信号转导途径的激活途径都是保守的三级酶促级联反应 MAPKKK-MAPKK (MKK)-MAPK, 都作用于转录因子, 调节特定基因表达。不同之处在于 ERK 途径能被多种生长因子、细胞因子及促分裂剂激活, 介导促细胞增殖和分化的信号转导, 其他两种途径被炎症、应激和损伤启动的信号激活, 通过转录因子诱导保护蛋白质的合成, 增强细胞对应激原的抵抗力, 并介导细胞凋亡的信号转导<sup>[20]</sup>。

尼古丁通过尼古丁型乙酰胆碱受体介导作用于上游的 JAK2 (Janus kinase 2) 和 PI3K, 从而调控 MAPK 的 3 条通路 JNK/SAPK、p38 和 ERK。Maneckjee 等<sup>[21]</sup>在肺癌细胞中发现, 尼古丁通过多种相互独立的信号途径调控凋亡: 包括 MAPK 途径之一的 ERK2 途径和 PKC 途径等, 与 JNK 和 p38 的 MAPK 途径无关。Mai 等<sup>[22]</sup>的研究也证实了在多种肺癌细胞中, 尼古丁可以诱导 PKC 途径, MAPK 的 ERK1 和 ERK2 活化, 抑制凋亡。而 Onoda 等<sup>[23]</sup>的研究显示尼古丁参与调控 JNK 信号途径, 在头和颈癌细胞 UMSCC10b 和 UMSCC5 中, 尼古丁不直接与 DNA 损伤相关, 而是降低 JNK 信号途径, 从而减弱抗癌物质顺铂、UV 和  $\alpha$  射线等的凋亡作用。Siegfried 等<sup>[24]</sup>的研究则显示尼古丁也可以激活 p38 信号途径, 而且在呼吸道上皮细胞和成纤维细胞中, 尼古丁不仅通过肌肉型尼古丁型乙酰胆碱受体, 还可以通过神经元型尼古丁型乙酰胆碱受体介导其作用。这说明在不同组织来源的细胞中, 尼古丁通过尼古丁型乙酰胆碱受体, 可以调控不同的 MAPK 信号途径, 实现不同的生物学效应, 或抑制凋亡, 或促进凋亡。这也显示尼古丁对 MAPK 信号途径的调控系统之复杂与精密。

### 3.3 AKT 信号通路

AKT 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 处于 PI3K/AKT 信号转导通路的核心部位<sup>[25]</sup>, 与 PKA, PKC 有高度的同源性, 命名为 PKB。AKT 信号途径在介导细胞生长和增殖、细胞运动和侵袭、细胞凋亡和抵抗化疗和放疗方面有重要作用。AKT 的激活受到双重调控: AKT 需要转位到质膜上去; AKT 的 Thr<sup>308</sup> 和 Ser<sup>473</sup> 需要磷酸化, 这些都是通过 P1-3K 来进行的。AKT 信号途径的抗凋亡机制是因为它可以磷酸化大量下游靶点, 包括 p53、caspase 和 IKB 激酶等基因都受其磷酸化, 从而进一步调控凋亡<sup>[26]</sup>。

West 等<sup>[27]</sup>发现在尼古丁处理的人类气管上皮细

胞中, AKT 被迅速活化, 能够削弱紫外线和过氧化氢等引发的凋亡。Tsurutani 等<sup>[28]</sup> 不仅认为在人类气管上皮细胞中尼古丁能激活 AKT, 而且在不同细胞类型, 尼古丁是通过不同类型的尼古丁型乙酰胆碱受体, 不同途径来调控凋亡。Marrero 等<sup>[29]</sup> 则发现尼古丁主要与  $\alpha 7$  型尼古丁型乙酰胆碱受体和 JAK2 形成复合物, 激活 PI-3-K 和 AKT, 而 JAK2 和 SHP-1 在  $\alpha 7$  型尼古丁型乙酰胆碱受体诱导凋亡中起相互拮抗作用。Arias 等<sup>[30]</sup> 关于多奈哌齐, 利斯的明, 加兰他敏等乙酰胆碱转移酶抑制剂的研究也都显示, 尼古丁是通过  $\alpha 7$  型尼古丁型乙酰胆碱受体激活 PI3K/AKT 途径, 发挥抑制凋亡的保护作

用。因此我们推测 AKT 信号途径在尼古丁抑制凋亡的作用中可能起着主要作用。

### 3.4 线粒体途径

线粒体是真核细胞内合成 ATP 提供能量的重要细胞器。同时也是介导细胞凋亡的中心环节, 相关许多关键事件都发生于线粒体。在正常情况下, Bcl-2 与 Bcl-xl 直接与线粒体外膜上的电压依赖性阴离子通道(VDAC)结合, 抑制 VDAC 的开放, 从而形成正常的离子通道, 当细胞凋亡时, VDAC 能将 Bax 集中到自身周围, 引起线粒体通透性的改变, 使各种促凋亡蛋白(cytc、AIF、procaspase-3 和 caspase-9) 释放到细胞质中<sup>[31]</sup>。而转录因子 p53 和 TR3 在凋亡

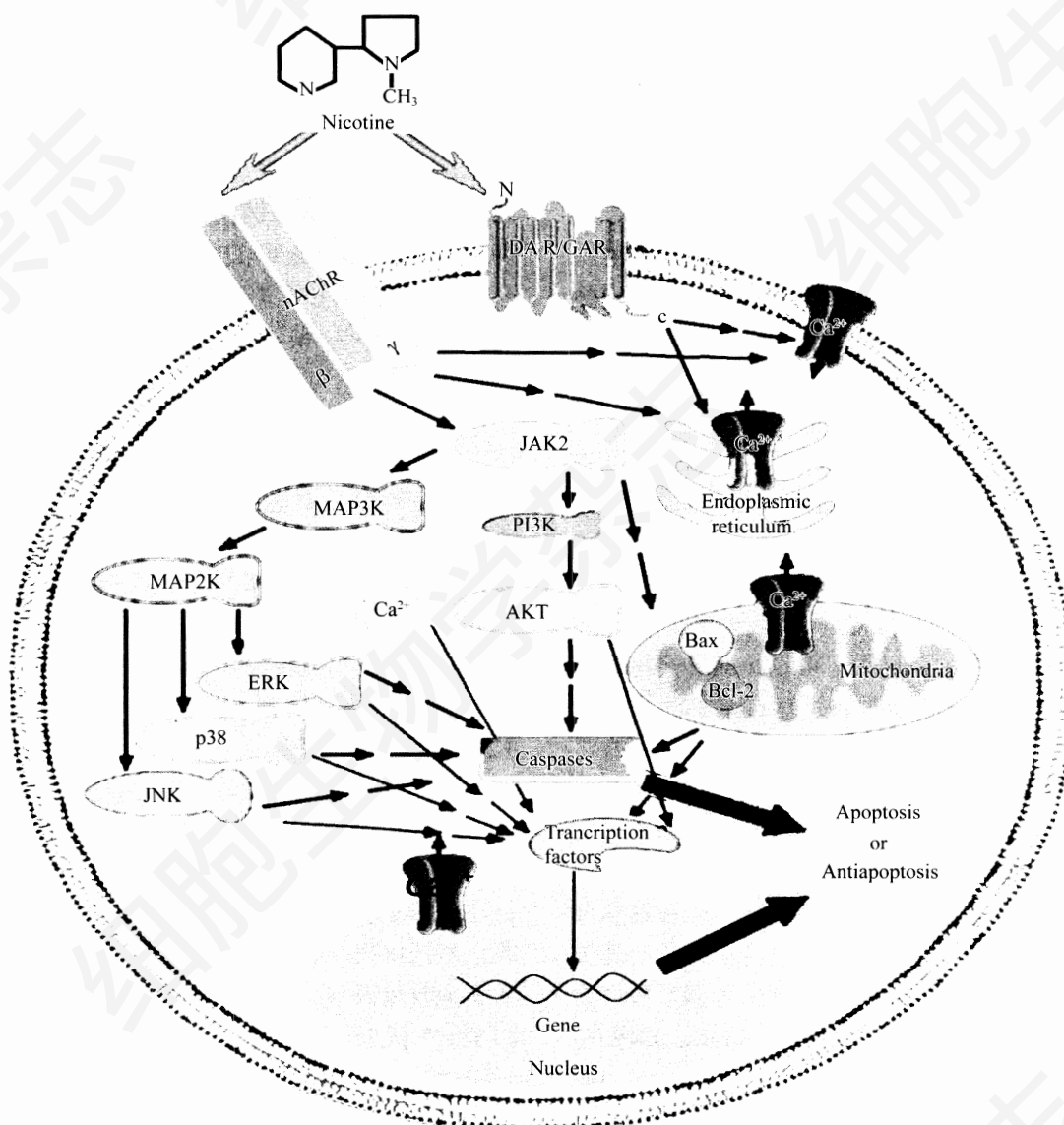


图1 尼古丁调控细胞凋亡的分子机制<sup>[13-15,18,21-24,27,29,33,34,36]</sup>

诱导因子的作用下过量表达, 从细胞核释放出来, 也会定位于线粒体, 通过作用于 Bcl-2、Bcl-xl 和 Bax, 介导调控细胞凋亡<sup>[32]</sup>。

Kim 等<sup>[33]</sup>发现在 TM3 细胞中, 尼古丁上调 Bax, 下调 bcl-2 mRNA, 激活 caspase-3, 进而诱导凋亡。Trombino 等<sup>[34]</sup>则发现在间皮瘤中表达 nAChRs, 尼古丁通过诱导核转录因子 NF- $\kappa$ B 激活, BAD 的磷酸化来抑制凋亡。Yang 等<sup>[35]</sup>发现在尼古丁处理后的血管内皮细胞中, p53 上升, Bcl-2/Bax 下调, 线粒体膜电势下降, 从而诱导凋亡。Xin 等<sup>[36]</sup>则用 RNA 干涉实验证实尼古丁处理后, 促使 Bax Ser<sup>184</sup> 磷酸化, 阻止其从胞质到线粒体膜的迁移。所以, 我们认为线粒体途径在尼古丁调控的过程中也发挥着重要的作用。

#### 4 尼古丁调控细胞凋亡的生物学意义

人们对尼古丁调控细胞凋亡的现象开展了大量的研究, 对尼古丁调控凋亡的分子机制也已经有比较系统的了解, 并对尼古丁调控凋亡的生物学意义有了更深层次的理解。

首先, 尼古丁调控凋亡的生物学意义是广泛的。尼古丁可以在各种组织和器官中发挥与凋亡相关生理作用。我们已知的尼古丁调控凋亡的现象与神经元、上皮细胞和内皮细胞或免疫细胞发育以及肺癌、间皮瘤、胰腺癌和白血病细胞等癌症细胞的发生都有密切的关系。

其次, 尼古丁调控凋亡的生物学意义是复杂的。它既可以诱导凋亡起着损伤作用, 也可以抑制凋亡来达到保护作用。尼古丁可以抑制 TNF、UV 和  $\alpha$  射线, 一些化学物质(长春碱、顺铂和地塞米松等)、 $\beta$  淀粉蛋白和花生四烯酸等引起的凋亡; 同样尼古丁也可以诱导胚胎成纤维细胞凋亡, 以及人口腔上皮细胞、成纤维细胞、海马祖细胞、胰腺癌细胞、骨髓白血病细胞、神经胶质瘤细胞、嗜中性白细胞、大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞和 TM3 细胞等各种组织来源的细胞凋亡<sup>[38]</sup>。

在帕金森病(PD)和阿尔茨海默病(AD)中, 发病的机制主要涉及到尼古丁型乙酰胆碱受体的损伤, 尼古丁可以起到保护的作用, 可能与其抗氧化凋亡能力有关<sup>[39]</sup>。有研究显示吸烟男士其生殖细胞容易受到尼古丁的损害。烟叶中尼古丁有降低性激素分泌和杀伤精子的作用, 而且易发生精子发育不良、畸形或失去活力, 这有可能与尼古丁介导生殖细胞

凋亡或抑制不良精子凋亡相关<sup>[40]</sup>。还有研究表明尼古丁可能造成通过  $\alpha 7$  型尼古丁型乙酰胆碱受体激活内源性胆碱途径诱导或破坏血管生成。该过程部分 VEGF 依赖性, 完全依赖于 PI3K 和 ERK1/2, 并最终导致 NF- $\kappa$ B 的活化, 因为尼古丁刺激生长和抑制凋亡是通过同一个信号途径完成的, 所以可能表现出相反的两方面的作用功能<sup>[41]</sup>。在肺癌的发生也可能涉及到尼古丁的作用, 吸烟者中有 20% 以上的肺癌发病率, 在肺癌细胞中可能存在尼古丁型乙酰胆碱受体介导自身刺激生长的作用。我们实验室的研究表明尼古丁可以刺激肺癌细胞生长, 并抑制肺癌细胞凋亡, 具有诱发肺癌的潜在可能性<sup>[42]</sup>。另外, 尼古丁的上瘾作用涉及到尼古丁型乙酰胆碱受体以及多巴胺的大量释放, 这其中也很有可能与尼古丁调控神经元凋亡有关联, 需要人们的进一步研究。

尼古丁的生物学意义是如此的广泛, 尼古丁调控细胞凋亡的现象是如此的复杂。目前的研究基本揭示了尼古丁调控细胞凋亡的分子机制(图 1), 涉及的多种受体因素, 以及上述 4 种途径信号通路, 但实际情况可能极其复杂。尼古丁的作用机制远不止于此, 可能还有其他的作用受体和信号通路, 还需要进一步研究。随着对其凋亡机理的不断揭示, 人们对尼古丁的生物学意义也将会有更深入的了解。

#### 参考文献 (References)

- [1] Henningfield JE *et al.* *CA Cancer J Clin*, 2005, **55**: 281
- [2] Yan GM *et al.* *Mol Pharmacol*, 1995, **47**: 248
- [3] Macklin KD *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 1998, **287**: 435
- [4] Aoshiba K *et al.* *J Lab Clin Med*, 1996, **127**: 186
- [5] Dajas-Bailador F *et al.* *Trends Pharmacol Sci*, 2004, **25**: 317
- [6] Heusch WL *et al.* *Carcinogenesis*, 1998, **19**: 551
- [7] Mai H *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 1886
- [8] Heusch WL *et al.* *Carcinogenesis*, 1998, **19**: 551
- [9] Yamashita H *et al.* *Neurosci Lett*, 1996, **213**: 145
- [10] Nakayama H *et al.* *Neurosci Lett*, 2006, **392**: 101
- [11] Nakayama H *et al.* *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2004, **24**: 49
- [12] Karlin A *et al.* *Neuron*, 1995, **15**: 1231
- [13] Maneckjee R *et al.* *Cell Growth Differ*, 1994, **5**: 1033
- [14] Hogg RC *et al.* *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2004, **3**: 123
- [15] Picciotto MR *et al.* *Neuropsychopharmacology*, 2000, **22**: 451
- [16] Florea AM *et al.* *Environ Health Perspect*, 2005, **113**: 659
- [17] Grassi F *et al.* *Pflugers Arch*, 1993, **425**: 117
- [18] Yoshida H *et al.* *Anticancer Res*, 1998, **18**: 2507
- [19] Liu Q *et al.* *Br J Pharmacol*, 2004, **141**: 746
- [20] Kolch W *et al.* *FEBS Lett*, 2005, **579**: 1891
- [21] Maneckjee R *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87**: 3294
- [22] Mai H *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 1886

- [23] Onoda N *et al.* *Head Neck*, 2001, **23**: 860  
[24] Carlisle DL *et al.* *Respir Res*, 2004, **5**: 27  
[25] Jones PF *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**: 4171  
[26] Plas DR *et al.* *Oncogene*, 2005, **24**: 7435  
[27] West KA *et al.* *J Clin Invest*, 2003, **111**: 81  
[28] Tsurutani J *et al.* *Carcinogenesis*, 2005, **26**: 1182  
[29] Marrero MB *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, **309**: 16  
[30] Arias E *et al.* *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, **315**: 1346  
[31] Vander Heiden MG *et al.* *Nat Cell Biol*, 1999, **1**: E209  
[32] Brenner C *et al.* *Science*, 2000, **289**: 1150  
[33] Kim KH *et al.* *Fertil Steril*, 2005, **83**: 1093  
[34] Trombino S *et al.* *Cancer Res*, 2004, **64**: 135  
[35] Yang YM *et al.* *Biomed Environ Sci*, 2004, **17**: 121  
[36] Xin M *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 10781  
[37] Wright SC *et al.* *FASEB J*, 1993, **7**: 1045  
[38] Yildiz D. *Toxicol*, 2004, **43**: 619  
[39] Dani JA. *Biol Psychiatry*, 2001, **49**: 166  
[40] Zenzes MT. *Hum Reprod Update*, 2000, **6**: 122  
[41] Hakki A *et al.* *Int Immunopharmacol*, 2002, **2**: 1403  
[42] Zhang T *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, **342**: 928

## Molecular Mechanisms of Nicotine Regulating Apoptosis

Tao Zhang, Han-Hua Cheng\*, Rong-Jia Zhou\*

(Department of Genetics and Center for Developmental Biology, College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

**Abstract** Nicotine is a main component in tobacco, which has broad biological significance. Not only does nicotine have effect on the development of nerve, respiratory and cardiovascular systems, but has a complex interaction with carcinogenesis. By regulating apoptosis, nicotine plays an important biological role. This paper mainly reviews the signal pathways and molecular mechanisms of nicotine in apoptotic regulation.

**Key words** nicotine; signal pathway; apoptosis

Received: April 3, 2006 Accepted: July 25, 2006

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.C01107), the Program for New Century Excellent Talents in University (2004; 2005) and the Key Project of Ministry of Education (No.2004.28)

\*Corresponding author. Tel/Fax: 86-27-68756253, E-mail: rjzhou@whu.edu.cn; hhcheng@whu.edu.cn